

VITAMIN D ANALOGUES

Publication number: EP1235824

Publication date: 2002-09-04

Inventor: BERNARDON JEAN-MICHEL (FR)

Applicant: GALDERMA RES & DEV (FR)

Classification:

- **international:** A61K8/00; A61K8/04; A61K8/11; A61K8/49; A61K31/381; A61K31/44; A61P1/02; A61P3/02; A61P3/10; A61P3/14; A61P5/00; A61P5/14; A61P9/10; A61P11/06; A61P13/12; A61P17/00; A61P17/06; A61P17/08; A61P17/10; A61P17/14; A61P19/02; A61P19/08; A61P19/10; A61P21/00; A61P25/00; A61P27/02; A61P29/00; A61P31/18; A61P35/00; A61P35/02; A61P37/00; A61P37/02; A61Q5/00; A61Q17/00; C07D213/30; C07D333/16; A61K8/00; A61K8/04; A61K8/11; A61K8/30; A61K31/381; A61K31/44; A61P1/00; A61P3/00; A61P5/00; A61P9/00; A61P11/00; A61P13/00; A61P17/00; A61P19/00; A61P21/00; A61P25/00; A61P27/00; A61P29/00; A61P31/00; A61P35/00; A61P37/00; A61Q5/00; A61Q17/00; C07D213/00; C07D333/00; (IPC1-7): C07D333/16; A61K7/48; A61K31/381; A61K31/44; A61P17/00; C07D213/30

- **europen:** A61K7/48C26D; C07D213/30C; C07D333/16

Application number: EP20000985303 20001122

Priority number(s): WO2000FR03250 20001122; FR19990014783 19991124

Also published as:



WO0138320 (A1)



US6706725 (B1)



MXPA02005118 (A)



FR2801307 (A1)



EP1235824 (A0)

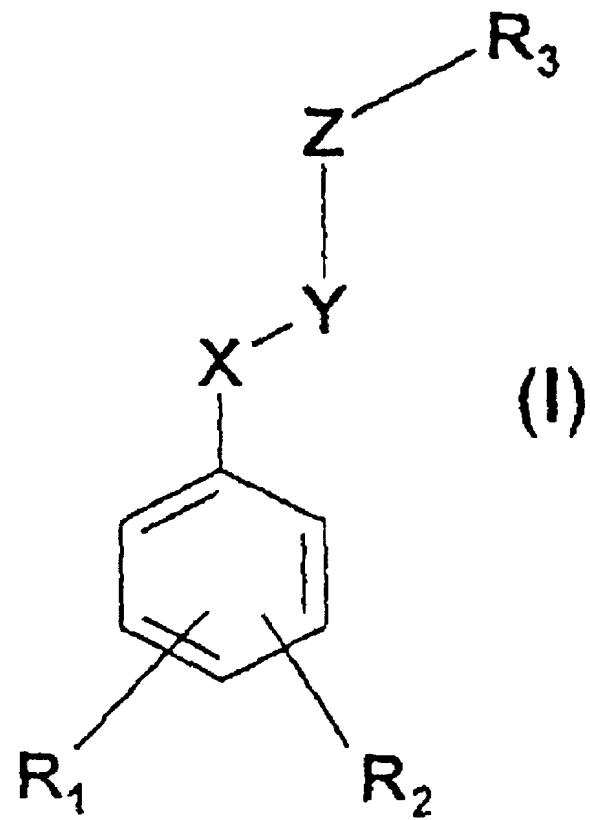
[more >>](#)

[Report a data error](#) [he](#)

Abstract not available for EP1235824

Abstract of corresponding document: **FR2801307**

Bicyclic compounds (I) containing a heterocyclic ring, their optical and geometric isomers, their salts, compositions containing them, are new. Bicyclic compounds of formula (I) containing a heterocyclic ring, their optical and geometric isomers, their salts, compositions containing them, are new. R1 = H, CH3, or -(CH2)s-OR4; R2 = -(CH2)t-OR5; -X-Y = a group of formula (i) - (ix); Z' = a ring of formula (x) - (xiv) such that when Z' is (xi), (xii), or (xiii), then X-Y may not be (iii) or (iv); R3 = 4-8C alkyl chain substituted by one or more OH (optionally protected by acetoxy, methoxy, ethoxy, trimethylsilyloxy, tert butyldimethylsilyloxy, tetrahydropyranloxy), lower alkyl, cycloalkyl, halo, or CF3, one or more C atoms in the chain may be replaced by O, S, or N optionally substituted by lower alkyl and which may further contain unsaturations, the group R3 being meta or para to the X-Y chain; s, t = 1 or 2; R4, R5 = H, acetyl, benzoyl, trimethyl silyl, tert butyl dimethyl silyl, or tetrahydro pyranyl; R6 = H or lower alkyl; W = O, S, CH2, or NH optionally substituted by lower alkyl; R7 = H or lower alkyl; and R8 = H, lower alkyl, or halo.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

DELPHION

No acti

Select CR

[Log Out](#) [Work Files](#) [Saved Searches](#)[RESEARCH](#)[PRODUCTS](#)[INSIDE DELPHION](#)

My Account

Search: Quick/Number Boolean Advanced

Derwent Record

E

View: [Expand Details](#) Go to: [Delphion Integrated View](#)Tools: [Add to Work File](#): [Create new](#)

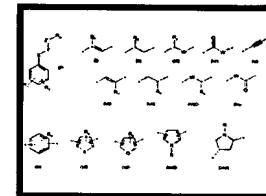
Derwent Title: **Vitamin D analogs containing a heterocyclic ring useful for the treatment of disorders of dermatological keratinization and sebaceous function, inflammation, cancerous and pre-cancerous states, and the like**

Original Title:  [WO0138320A1: VITAMIN D ANALOGUES](#)

Assignee: **GALDERMA RES & DEV** Standard company
Other publications from [GALDERMA RES & DEV \(CIRD\)](#)...

GALDERMA RES & DEV SNC Standard company
Other publications from [GALDERMA RES & DEV SNC \(CIRD\)](#)...

Inventor: **BERNARDON J; BERNARDON J -; BERNARDON J M;**



Accession/Update: **2001-432600 / 200647**

IPC Code: **A61K 0/00 ; A61K 31/381 ; C07D 213/02 ; C07D 213/30 ; C07D 333/16 ; A61K 7/40 ; A61K 7/48 ; A61K 31/44 ; A61P 1/02 ; A61P 3/02 ; A61P 3/10 ; A61P 3/14 ; A61P 5/00 ; A61P 5/14 ; A61P 9/00 ; A61P 9/10 ; A61P 11/06 ; A61P 13/12 ; A61P 17/00 ; A61P 17/06 ; A61P 17/08 ; A61P 17/10 ; A61P 17/14 ; A61P 19/02 ; A61P 19/08 ; A61P 19/10 ; A61P 21/00 ; A61P 25/00 ; A61P 27/02 ; A61P 29/00 ; A61P 31/18 ; A61P 35/00 ; A61P 35/02 ; A61P 37/00 ; A61P 37/02 ;**

Derwent Classes: **B05; C03; D21; E14;**

Manual Codes: **B07-A01(Furan [exc. tetrahydrofuran]) , B07-B01 (Thiophene) , B07-D02(Pyrrole) , B07-D03(Pyrrolidine) , B07-D04B(Pyridine (optionally substituted) production) , B14-C03(Antiinflammatory [general]) , B14-C06 (Antirheumatic) , B14-C09(Antiarthritic general and other) , B14-F01(Cardioactive general and other) , B14-F02B(Hypotensive general and other) , B14-F02D (Vasodilator, general ischaemia treatment) , B14-F07 (Antiarteriosclerotic) , B14-G02(Immunosuppressant general and other) , B14-H01(Anticancer general and other) , B14-J01(CNS active general and other) , B14-K01A(Antiasthmatic) , B14-N01(Bone disorder treatment, osteoporosis) , B14-N17(Skin treatment general and other) , B14-R02(Hair preparation) , B14-S04(Diabetes (general)) , B14-S08(Antioxidant/free radical scavenger) , C07-A01(Furan [exc. tetrahydrofuran]) , C07-B01 (Thiophene) , C07-D02(Pyrrole) , C07-D03(Pyrrolidine) , C07-D04B(Pyridine (optionally substituted) production) , C14-C03(Antiinflammatory [general]) , C14-C06 (Antirheumatic) , C14-C09(Antiarthritic general and other) , C14-F01(Cardioactive general and other) , C14-F02B(Hypotensive general and other) , C14-F02D (Vasodilator, general ischaemia treatment) , C14-F07 (Antiarteriosclerotic) , C14-G02(Immunosuppressant general and other) , C14-H01(Anticancer general and**

other) , **C14-J01**(Cns active general and other (cerebroprotective)) , **C14-K01A**(Antiasthmatic) , **C14-N01**(Bone disorder treatment, osteoporosis) , **C14-N17**(Skin treatment general and other) , **C14-R02**(Hair preparation) , **C14-S04**(Diabetes (general)) , **C14-S08**(Antioxidant/free radical scavenger) , **D08-B03**(Cosmetic preparations for care of hair (or promoting growth)) , **D08-B09A**(Cosmetic preparations for skin care) , **D08-B11**(Antioxidants and stabilisers for cosmetics) , **E01**(Steroid [general]) , **E05-E02B**((Cyclo)aliphatic compound with 3 Si-C bonds to one Si) , **E07-A01**(Furan [exc. tetrahydrofuran]) , **E07-A02H**(Tetrahydropyran with -O-substituents (not =O)) , **E07-B01**(Thiophene) , **E07-D02**(Pyrrole [exc. pyrrolidine]) , **E07-D03**(Pyrrolidine) , **E07-D04C**(Pyridine use)

Derwent
Abstract:

(WO0138320A) **Novelty** - Bicyclic compounds (I) containing a heterocyclic ring, their optical and geometric isomers, their salts, compositions containing them, are new.

Detailed Description - Bicyclic compounds of formula (I) containing a heterocyclic ring, their optical and geometric isomers, their salts, compositions containing them, are new.

R1 = H, CH₃, or -(CH₂)_s-OR₄;

R2 = -(CH₂)_t-OR₅;

-X-Y = a group of formula (i) - (ix);

Z' = a ring of formula (x) - (xiv) such that when Z' is (xi), (xii), or (xiii), then X-Y may not be (iii) or (iv);

R3 = 4-8C alkyl chain substituted by one or more OH (optionally protected by acetoxy, methoxy, ethoxy, trimethylsilyloxy, tert butyldimethylsilyloxy, tetrahydropyryloxy), lower alkyl, cycloalkyl, halo, or CF₃, one or more C atoms in the chain may be replaced by O, S, or N optionally substituted by lower alkyl and which may further contain unsaturations, the group R3 being meta or para to the X-Y chain;

s, t = 1 or 2;

R4, R5 = H, acetyl, benzoyl, trimethyl silyl, tert butyl dimethyl silyl, or tetrahydro pyranyl;

R6 = H or lower alkyl;

W = O, S, CH₂, or NH optionally substituted by lower alkyl;

R7 = H or lower alkyl; and

R8 = H, lower alkyl, or halo.

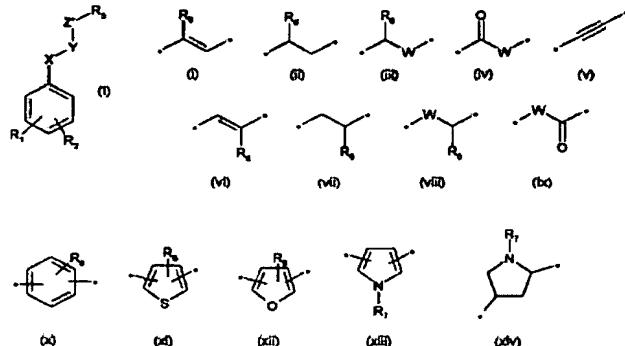
ACTIVITY - Antiinflammatory; antiimmunoallergic; keratinocyte antiproliferation agent; dermatological; antirheumatic; antioxidant; antiarthritic; ophthalmological; cytostatic; immunosuppressive; antidiabetic; anti-HIV; endocrinol; cardiant; osteopathic; vasotropic; antiarteriosclerotic; antiseborrheic; antiasthmatic.

MECHANISM OF ACTION - None given.

Use - (I) are vitamin D analogs. Pharmaceutical uses of (I) include treatment of the following: dermatological keratinization disorders, such as acne, rosacea, ichthyoses, Darrier's disease, palmoplantar keratodermias, leucoplasias, and cutaneous or mucosal lichen, other immuno-allergic dermatological disorders such as psoriasis, cutaneous atopia, psoriatic rheumatism, eczema, respiratory atopia, and gingival hypertrophy, benign or malignant dermal or epidermal proliferations, other dermal disorders such as erythematous lupus or sclerodermia, immunological dermal or other disorders, sebaceous function disorders, cutaneous disorders due to exposure to ultra violet (UV), chronological or photo-induced skin aging, cicatrization disorders, inflammatory disorders such as arthritis or Kaposi's syndrome, ophthalmic disorders especially corneopathias, cancerous and pre-cancerous states induced by vitamin D receptors, such as breast cancer, leukemia, myelodysplastic syndromes, lymphomas, malpighian epithelial carcinomas, gastro-intestinal cancers, melanomas, or osteosarcomas, alopecia, auto-immune disorders, type 1 sugar diabetes, plate sclerosis, lupus, asthma, glomerulonephritis, AIDS, or immune rejection, endocrine disorders, muscular ischemia, vitamin D deficiencies such as rickets, osteomalacia, or osteoporosis, and cardiovascular disorders such as arteriosclerosis or hypertension. Cosmetic uses include body and hair hygiene, for treatment of acne, hair loss, prevention or treatment of damage due to the

sun, and prevention of the signs of aging.

Images:



Dwg.0/6

Family:

	PDF	Patent	Pub. Date	Derwent Update	Pages	Language	IPC Code
<input checked="" type="checkbox"/>	WO0138320A1	*	2001-05-31	200146	80	French	C07D 333/16
			(N) AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW (R) AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZW				
			Des. States: PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW				
			Local appls.: WO2000FR0003250 Filed:2000-11-22 (2000WO-FR03250)				
<input checked="" type="checkbox"/>	CN1214022C	=	2005-08-10	200647		English	C07D 333/16
			Local appls.: CN2000000818378 Filed:2000-11-22 (2000CN-0818378)				
<input checked="" type="checkbox"/>	DE60010925T2	=	2005-06-16	200540	42	German	C07D 333/16
			Local appls.: Based on WO00138320 (WO 200138320) Based on EP01235824 (EP 1235824) DE2000000610925 Filed:2000-11-22 (2000DE-0610925) WO2000FR0003250 Filed:2000-11-22 (2000WO-FR03250) EP2000000985303 Filed:2000-11-22 (2000EP-0985303)				
			MX0226627B = 2005-03-10 200568 Spanish A61K 31/381				
			Local appls.: Based on WO00138320 (WO 200138320) MX200200005118 Filed:2002-05-22 (2002MX-0005118) WO2000FR0003250 Filed:2000-11-22 (2000WO-FR03250)				
<input checked="" type="checkbox"/>	ES2222260T3	=	2005-02-01	200510		Spanish	C07D 333/16
			Local appls.: Based on EP01235824 (EP 1235824) EP2000000985303 Filed:2000-11-22 (2000EP-0985303)				
<input checked="" type="checkbox"/>	RU2234503C2	=	2004-08-20	200459		English	C07D 333/16
			Local appls.: Based on WO00138320 (WO 200138320) RU2002000116703 Filed:2000-11-22 (2002RU-0116703) WO2000FR0003250 Filed:2000-11-22 (2000WO-FR03250)				
<input checked="" type="checkbox"/>	DE60010925E	=	2004-06-24	200442		German	C07D 333/16
			Local appls.: Based on WO00138320 (WO 200138320) Based on EP01235824 (EP 1235824) DE2000000610925 Filed:2000-11-22 (2000DE-0610925) EP2000000985303 Filed:2000-11-22 (2000EP-0985303) WO2000FR0003250 Filed:2000-11-22 (2000WO-FR03250)				

EP1235824B1 = 2004-05-19 200433 49 French C07D 333/16
 Des. States: (R) AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE TR
 Local apps.: Based on WO00138320 (WO 200138320)
EP2000000985303 Filed:2000-11-22 (2000EP-0985303)
WO2000FR0003250 Filed:2000-11-22 (2000WO-FR03250)

ZA0203390A = 2004-04-28 200432 127 English A61K 0/00
 Local apps.: ZA2002000003390 Filed:2002-04-29 (2002ZA-0003390)

US6706725 = 2004-03-16 200420 22 English C07D 213/02
 Local apps.: Based on WO00138320 (WO 200138320)
US2002000130794 Filed:2002-09-05 (2002US-0130794)
WO2000FR0003250 Filed:2000-11-22 (2000WO-FR03250)

JP2004501059T2 = 2004-01-15 200410 129 English C07D 213/30
 Local apps.: Based on WO00138320 (WO 200138320)
JP2001000540083 Filed:2000-11-22 (2001JP-0540083)
WO2000FR0003250 Filed:2000-11-22 (2000WO-FR03250)

AU0767427B = 2003-11-13 200381 English C07D 333/16
 Local apps.: Previous Publ. AU00121765 (AU 200121765)
 Based on WO00138320 (WO 200138320)
AU2001000021765 Filed:2000-11-22 (2001AU-0021765)

AU0767427B2 = 2003-11-13 200479 English C07D 333/16
 Local apps.: Based on WO00138320 (WO 200138320)
 Previous Publ. AU00121765 (AU 200121765)
AU2001000021765 Filed:2000-11-22 (2001AU-0021765)

CN1423645A = 2003-06-11 200357 English C07D 333/16
 Local apps.: CN2000000818378 Filed:2000-11-22 (2000CN-0818378)

MX2005118A1 = 2003-01-01 200373 Spanish A61K 31/381
 Local apps.: Based on WO00138320 (WO 200138320)
MX2002000005118 Filed:2002-05-22 (2002MX-0005118)
WO2000FR0003250 Filed:2000-11-22 (2000WO-FR03250)

EP1235824A1 = 2002-09-04 200266 French C07D 333/16
 Des. States: (R) AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI TR
 Local apps.: Based on WO00138320 (WO 200138320)
EP2000000985303 Filed:2000-11-22 (2000EP-0985303)
WO2000FR0003250 Filed:2000-11-22 (2000WO-FR03250)

KR2069187A = 2002-08-29 200309 English C07D 333/16
 Local apps.: KR2002000706573 Filed:2002-05-23 (2002KR-0706573)

BR0015770A = 2002-08-06 200260 PT_BR C07D 333/16
 Local apps.: Based on WO00138320 (WO 200138320)
BR2000000015770 Filed:2000-11-22 (2000BR-0015770)
WO2000FR0003250 Filed:2000-11-22 (2000WO-FR03250)

AU0121765A = 2001-06-04 200153 English C07D 333/16
 Local apps.: Based on WO00138320 (WO 200138320)
AU2001000021765 Filed:2000-11-22 (2001AU-0021765)

.....
 FR2801307A1 = 2001-05-25 200146 French C07D 333/16
 Local appls.: FR1999000014783 Filed:1999-11-24 (99FR-0014783)

?	INPADOC	Show legal status actions												
Legal Status:														
?	First Claim:	REVENDICATIONS I/Composés, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante R3 x Ri R2 dans laquelle:												
	Show all claims													
?	Priority Number:	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Application Number</th> <th>Filed</th> <th>Original Title</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FR1999000014783</td> <td>1999-11-24</td> <td>ANALOGUES DE LA VITAMINE D</td> </tr> </tbody> </table>	Application Number	Filed	Original Title	FR1999000014783	1999-11-24	ANALOGUES DE LA VITAMINE D						
Application Number	Filed	Original Title												
FR1999000014783	1999-11-24	ANALOGUES DE LA VITAMINE D												
?	Chemical Indexing Codes:	Show chemical indexing codes												
?	Specific Compound Numbers:	Show specific compounds												
?	Related Accessions:	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Accession Number</th> <th>Type</th> <th>Derwent Update</th> <th>Derwent Title</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C2001-130857</td> <td>C</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">1 item found</td> </tr> </tbody> </table>	Accession Number	Type	Derwent Update	Derwent Title	C2001-130857	C			1 item found			
Accession Number	Type	Derwent Update	Derwent Title											
C2001-130857	C													
1 item found														
?	Title Terms:	VITAMIN ANALOGUE CONTAIN HETEROCHCLE RING USEFUL TREAT DISORDER DERMATOLOGY KERATINOUS SEBACEOUS FUNCTION INFLAMMATION CANCER PRE CANCER STATE												
	Pricing Current charges	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Derwent Searches:</th> <th>Boolean</th> <th>Accession/Number</th> <th>Advanced</th> </tr> </thead> </table>	Derwent Searches:	Boolean	Accession/Number	Advanced								
Derwent Searches:	Boolean	Accession/Number	Advanced											

Data copyright Thomson Derwent 2003

THOMSON

Copyright © 1997-2006 The
[Subscriptions](#) | [Web Seminars](#) | [Privacy](#) | [Terms & Conditions](#) | [Site Map](#) | [Cont](#)



(19)

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 235 824 B1

(12)

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet:
19.05.2004 Bulletin 2004/21

(51) Int Cl.7: **C07D 333/16, C07D 213/30,**
A61K 31/44, A61K 31/381,
A61K 7/48, A61P 17/00

(21) Numéro de dépôt: 00985303.7

(86) Numéro de dépôt international:
PCT/FR2000/003250

(22) Date de dépôt: 22.11.2000

(87) Numéro de publication internationale:
WO 2001/038320 (31.05.2001 Gazette 2001/22)

(54) ANALOGUES DE LA VITAMINE D

VITAMIN D - ANALOGA

VITAMIN D ANALOGUES

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR

(72) Inventeur: **BERNARDON, Jean-Michel**
F-06650 Le Rouret (FR)

(30) Priorité: 24.11.1999 FR 9914783

(74) Mandataire: **Allab, Myriam et al**
L'OREAL - D.I.P.I.
25-29 Quai Aulagnier
92600 Asnières (FR)

(43) Date de publication de la demande:
04.09.2002 Bulletin 2002/36

(56) Documents cités:
EP-A- 0 776 881 EP-A- 0 850 909
WO-A-00/26167

(73) Titulaire: **Galderma Research & Development,**
S.N.C.
06560 Valbonne (FR)

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen, toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

Description

[0001] L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés bi-aromatiques analogues de la vitamine D. Elle concerne également leur procédé de préparation et leur utilisation dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

[0002] Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la prolifération et de la différenciation cellulaire et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques (ou autres) liées à un désordre de la kératinisation, des affections à composante inflammatoire et/ou immunoallergique et de l'hyperprolifération des tissus d'origine ectodermique (peau, épithélium...), qu'elle soit bénigne ou maligne. Ces composés peuvent en outre être utilisés pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique et traiter les troubles de la cicatrisation.

[0003] On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

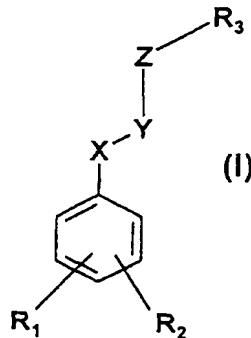
[0004] La vitamine D est une vitamine essentielle pour la prévention et le traitement des défauts de minéralisation du cartilage (rachitisme), et de l'os (ostéomalacie), et même de certaines formes d'ostéoporose chez le sujet âgé. Mais, il est maintenant admis que ses fonctions s'étendent bien au delà de la régulation du métabolisme osseux et de l'homéostasie calcique. Parmi celles-ci, peuvent être citées ses actions sur la prolifération et sur la différenciation cellulaire et le contrôle des défenses immunitaires. Leur découverte a ouvert la voie à de nouvelles approches thérapeutiques en dermatologie, cancérologie, ainsi que dans le domaine des maladies auto-immunes et celui des transplantations d'organes ou de tissus.

[0005] Un apport thérapeutique efficace s'est longtemps heurté à la toxicité de cette vitamine (hypercalcémie parfois mortelle). Actuellement, des analogues structuraux de la vitamine D sont synthétisés, dont certains ne conservent que les propriétés différenciatrices et n'ont pas d'action sur le métabolisme calcique.

C'est un des buts de la présente invention de proposer de nouveaux composés analogues structuraux de la vitamine D qui montrent une activité sélective sur la prolifération et sur la différenciation cellulaire sans présenter de caractère hypercalcimiant.

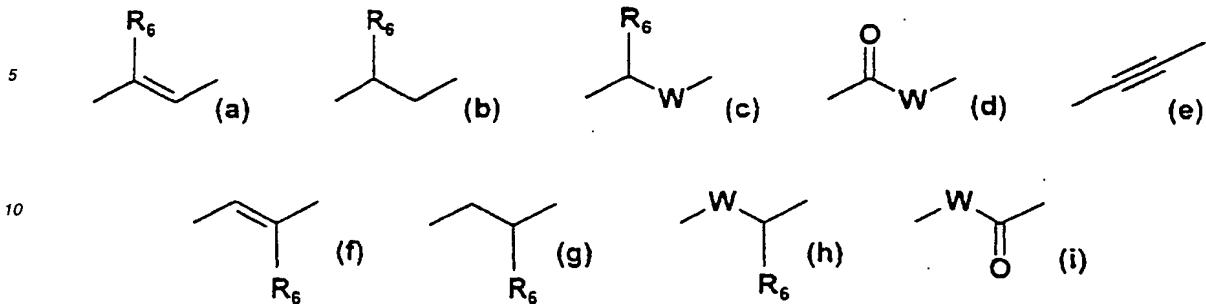
Un autre but de la présente invention est de proposer de nouveaux composés analogues de la vitamine D qui soient plus facilement synthétisables et donc plus économiques par rapport à ce qui était connu antérieurement.

Ainsi, la présente invention concerne des composés qui peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :

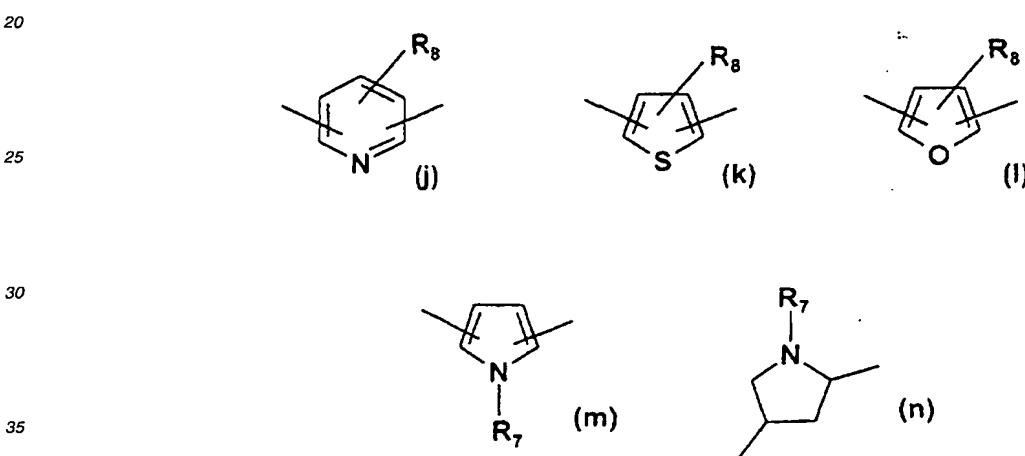


dans laquelle:

- R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical CH_3 ou un radical $-(CH_2)_5-OR_4$,
- R_2 représente un radical $-(CH_2)_t-OR_5$,
s, t, R_4 et R_5 ayant les significations données ci-après,
- $X-Y$ représente une liaison choisie parmi les liaisons de formules (a) à (i) suivantes:



15 R_6 et W ayant les significations données ci-après,
 - Z représente un cycle choisi parmi les cycles de formules (j) à (n) suivantes:



40 R_7 et R_8 ayant les significations données ci-après,
 étant entendu que lorsque Z représente les cycles de formules (k), (l), ou (m), alors $X-Y$ ne peut pas représenter
 une liaison de formule (c), (d),
 étant entendu que lorsque Z représente un cycle de formule (n), alors $X-Y$ représente de préférence une liaison
 de formule (c), (d),
 - R_3 représente une chaîne alkyle ayant de 4 à 8 atomes de carbone substituée par un ou plusieurs groupements
 hydroxyle, les groupements hydroxyles pouvant être protégés sous forme d'acétoxy, de méthoxy ou d'éthoxy, de
 triméthylsilyloxy, de tertiobutylidiméthylsilyloxy, de tétrahydropyranloxy et éventuellement en outre:
 - substituée par un ou plusieurs groupements alkyles inférieurs ou cycloalkyles et/ou
 - substituée par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou
 - substituée par un ou plusieurs groupements CF_3 et/ou
 - dans laquelle un ou plusieurs atomes de carbone de la chaîne sont remplacés par des atomes d'oxygène, de
 soufre ou d'azote, les atomes d'azote pouvant être éventuellement substitués par des radicaux alkyles infé-
 rieurs et/ou
 - dans laquelle une ou plusieurs liaisons simples de la chaîne sont remplacées par une ou plusieurs liaisons
 doubles et/ou triples,
 - R_3 étant positionné sur le cycle en para ou méta de la liaison $X-Y$,
 - s et t identiques ou différents étant 1 ou 2,
 - R_4 et R_5 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical acétyle, un radical benzoyle,

un radical triméthylsilyle, un radical tertiobutyldiméthylsilyle, ou un radical tétrahydropyranyle,

- R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,
- W représente un atome d'oxygène, de soufre ou un radical $-NH-$ pouvant éventuellement être substitué par un radical alkyle inférieur,
- R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,
- R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un atome d'halogène.

[0006] L'invention vise également les isomères optiques et géométriques desdits composés de formule (I) ainsi que leurs sels dans le cas où $X-Y$ représentent une liaison de formule (c) et (h) et W représente un radical $-NH-$ éventuellement substitué par un radical alkyle inférieur.

[0007] Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, il s'agit de sels pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables obtenus par addition d'un acide minéral ou organique, en particulier l'acide chlorhydrique, sulfurique, acétique, fumarique, hémisuccinique, maléique ou mandélique.

[0008] Selon la présente invention on entend par radical alkyle inférieur, un radical linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, et de préférence, les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, tertiobutyle et hexyle.

Par radical cycloalkyle, on entend un radical alcane cyclique ou polycyclique contenant de 3 à 10 atomes de carbone. De préférence le radical cycloalkyle est choisi parmi un radical cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle.

Par atome d'halogène, on entend de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome.

[0009] Parmi les composés de formule (I) entrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les suivants :

- (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxymerthyl)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol
- (E)-7-[4-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxymerthyl)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol
- (E)-7-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxymerthyl)-thiophen-4-yl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol
- (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxymerthyl)-pyridin-3-yl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol
- (E)-7-[6-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxymerthyl)-pyridin-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol
- (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxymerthyl)-thiophen-2-yl]-3-ethyl-non-6-en-3-ol
- (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxymerthyl)-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol
- (3E,5E)-6-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxymerthyl)-thiophen-2-yl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-octa-3,5-dien-2-ol
- (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxymerthyl)-thiophen-2-yl]-1,1,1,2,2-pentafluoro-3-pentafluoroethyl-nona-4,6-dien-3-ol
- (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxymerthyl)-thiophen-3-yl]-3-ethyl-4,4-dimethyl-non-6-en-3-ol
- (E)-7-[5-(2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl)-thiophen-2-yl]-3-ethyl-non-6-en-3-ol
- (4E,6E)-7-[5-(2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl)-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol
- (3E,5E)-6-[5-(2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl)-thiophen-2-yl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-octa-3,5-dien-2-ol
- ((4E,6E)-7-[5-(2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl)-thiophen-2-yl]-1,1,1,2,2-pentafluoro-3-pentafluoroethyl-nona-4,6-dien-3-ol)
- (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzylamino)-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol
- (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyl)-methyl-amino]-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol
- (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyl)-propyl-amino]-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol
- (E)-7-[4-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxymerthyl)-thiophen-2-yl]-3-ethyl-non-6-en-3-ol
- (4E,6E)-7-[4-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxymerthyl)-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol
- (3E,5E)-6-[4-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxymerthyl)-thiophen-2-yl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-octa-3,5-dien-2-ol
- (E)-7-[4-(2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl)-thiophen-2-yl]-3-ethyl-non-6-en-3-ol
- (4E,6E)-7-[4-(2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl)-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol
- (3E,5E)-6-[4-(2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl)-thiophen-2-yl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-octa-3,5-dien-2-ol
- (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxymerthyl)-thiophen-3-yl]-3-ethyl-non-6-en-3-ol
- (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxymerthyl)-thiophen-3-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol
- (3E,5E)-6-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxymerthyl)-thiophen-3-yl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-octa-3,5-dien-2-ol
- (E)-7-[5-(2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl)-thiophen-3-yl]-3-ethyl-non-6-en-3-ol
- (4E,6E)-7-[5-(2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl)-thiophen-3-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol
- (3E,5E)-6-[5-(2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl)-thiophen-3-yl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethyl-octa-3,5-dien-2-ol.

[0010] Selon la présente invention, les composés de formule (I) plus particulièrement préférés sont ceux pour lesquels l'une au moins, et de préférence toutes les conditions ci-dessous sont respectées :

5 - R_1 représente le radical $-CH_3$ ou $-(CH_2)_sOH$,
 - R_2 représente le radical $-(CH_2)_tOH$,
 - $X-Y$ représente une liaison de formule (b), (c), (h) ou (g).

R_3 est choisi parmi

10 - une chaîne alkyle ou alkényle de 4 à 8 atomes de carbone substituée par au moins un radical hydroxyle et au moins un radical alkyle inférieur,
 - ou une chaîne alkyle ou alkényle de 4 à 8 atomes de carbone substituée par au moins un radical hydroxyle, au moins un radical alkyle inférieur, et au moins un radical CF_3 .

15 [0011] La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I). Les figures 1 à 6 représentent des schémas réactionnels qui peuvent être mis en oeuvre pour la préparation des composés selon l'invention.

[0012] Ainsi, les composés de formule I(a) peuvent être obtenus (Figure 1) par réaction d'un composé halogéné de préférence bromé (1) avec un dérivé (3) phénolique ($Y=OH$), thiophénolique ($Y=SH$), d'aniline ($Y=NH-COO-tertiobutyl$) en présence d'une base telle K_2CO_3 dans un solvant tel l'acétone ou la méthyléthylcétone.

[0013] Les composés de formule I(a) peuvent également être obtenus (Figure 1) par réaction d'un composé halogéné de préférence bromé (1) avec le sel de sodium ou de potassium d'un dérivé (3) phénolique ($Y=OH$), thiophénolique ($Y=SH$), d'aniline ($Y=NH-COO-tertiobutyl$) dans un solvant tel le diméthylformamide (DMF).

[0014] Les composés de formule I(b) peuvent être obtenus (Figure 1) par réaction d'un dérivé benzoïque (2) avec un dérivé (3) phénolique ($Y=OH$), thiophénolique ($Y=SH$), d'aniline ($Y=NH_2$) en présence de carbonyliimidazole ou de dicyclohexylcarbodiimide dans un solvant tel le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane (THF).

[0015] Les composés de formule I(b) peuvent également être obtenus (Figure 1) par réaction d'un chlorure de benzoyle (obtenu par réaction d'un dérivé benzoïque (2) avec du chlorure de thionyle ou du chlorure d'oxalyle) avec un dérivé (3) phénolique ($Y=OH$), thiophénolique ($Y=SH$), d'aniline ($Y=NH_2$) en présence d'une base telle la triéthylamine dans un solvant tel le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane (THF).

[0016] Les composés (1) et (2) peuvent être obtenus selon les schémas réactionnels présentés sur les figure 2 et 3. Ces méthodes de préparations des composés (1) et (2) présentent l'avantage de limiter le nombre d'étapes de préparation.

[0017] Dans la figure 2, (a) représente une réaction avec BH_3 dans du Dioxyde de carbone, (b) représente une réaction avec CH_3OCH_2Cl en présence d'hydrure de sodium dans un solvant diméthylformamide, (c) représente une réaction avec le n-butyllithium en présence de CO_2 dans un solvant tel le tétrahydrofurane, (d) représente une réaction avec le n-butyllithium dans du tétrahydrofurane suivie d'une réaction avec le diméthylformamide, (e) représente une réaction de réduction avec du borohydrure de sodium dans un solvant Méthanol-tétrahydrofurane, (f) représente une réaction avec du tétrabromure de carbone en présence de triphénylphosphine dans un solvant dichlorométhane.

[0018] Dans la figure 3, (a) représente une réaction avec BH_3 dans du Dioxyde de carbone, (b) représente une réaction avec du méthanol en présence d'acide sulfurique, (c) représente une réaction avec $t-C_4H_9(CH_3)_2SiCl$ en présence d'imidazole dans un solvant diméthylformamide, (d) représente une réaction avec $LiAlH_4$ dans de l'éther, (e) représente une réaction avec du chlorure de benzoyle en présence de triéthylamine dans un solvant tel le tétrahydrofurane, (f) représente une réaction avec $(C_4H_9)_4NF$ dans un solvant tel le tétrahydrofurane, (g) représente une réaction avec du tétrabromure de carbone en présence de triphénylphosphine dans un solvant dichlorométhane.

[0019] Les composés de formule I(c) peuvent être obtenus (Figure 4) par une réaction de type Horner-Emmons entre le dérivé phosphonate (7) (obtenu à partir du bromure de benzyle correspondant par une réaction de type Arbuzov) et le dérivé aldéhydique (6). Le dérivé (6) peut être obtenu à partir du dérivé bromo-cétone (4), tout d'abord en protégeant la fonction cétone sous forme de dioxolane (5) puis par formation du dérivé lithien et réaction avec le diméthylformamide.

[0020] Les composés de formule I(d) peuvent être obtenus à partir des composés (8) par hydrogénéation de la double liaison en présence de palladium sur charbon.

[0021] Les composés de formule I(c) peuvent également être obtenus (Figure 5) par une réaction de type Heck entre un dérivé éthylénique (13) (obtenu par réaction du benzaldéhyde (12) avec le bromure de méthyltriphenylphosphonium) et le dérivé triflate ($X=OSO_2CF_3$) ou iodé ($X=I$) (15) en présence d'un catalyseur de métaux de transition tel $Pd(Cl)_2(PPh_3)_2$ dans un solvant tel la triéthylamine.

[0022] Les composés de formule I(e) peuvent également être obtenus (Figure 5) par réaction de type Sonogashira entre un dérivé acéthylénique (14) (obtenu à partir du benzaldéhyde (12) par une réaction de type Corey-Fuchs) et un dérivé

triflate ($X=OSO_2CF_3$) ou iodé ($X=I$) (15) en présence d'un catalyseur de métaux de transition tel $Pd(Cl)_2(PPh_3)_2$ et de CuI dans un solvant tel la triéthylamine.

[0023] La chaîne R_3 peut être introduite en utilisant par exemple les méthodes décrites dans *Medicinal Research Reviews*, Vol 7, N° 2, 147-171 (1987) T. KAMETANI et H. FURUYAMA, *Chem. Rev.* Vol 78, N° 3, 199-241 (1978) D. M. PIATAK et J. WICHA, ou dans *Chem. Rev.* Vol 95, N° 6, 1877-1952 (1995) G. ZHU et W. H. OKAMURA.

[0024] Ainsi, à titre d'exemples, quelques méthodes résumées sont données dans la figure 6 dans laquelle, (a) représente une réaction avec $MgBr-CH_2-(CH_2)_n-C(CH_3)_2-O$ -tétrahydropyrane dans un solvant tel le tétrahydrofurane, (b) représente une réaction en présence d'acide paratoluènesulfonique ou d'acide sulfurique, (c) représente une réaction d'hydrogénéation en présence d'un catalyseur tel le palladium sur charbon, (d) représente une réaction de réduction avec du borohydrure de sodium dans un solvant Méthanol-tétrahydrofuranne, (e) représente une réaction avec du $Br-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-COOR$ en présence d'hydrure de potassium dans un solvant diméthylformamide, (f) représente une réaction avec $MgXAlkyle$, X représentant un atome d'halogène, dans un solvant tel le tétrahydrofurane, (g) représente une réaction avec $NC-CH_2-P(O)(OC_2H_5)_2$ en présence d'hydrure de sodium dans un solvant tel le tétrahydrofurane, (h) représente une réaction avec de l'hydrure de diisobutylaluminium dans un solvant tel le tétrahydrofurane, (i) représente une réaction avec du tétrabromure de carbone en présence de triphénylphosphine dans un solvant tel le tétrahydrofurane suivie d'une réaction avec du n-butyllithium, (j) représente une réaction avec du n-butyllithium dans un solvant telle tétrahydrofurane, (k) représente une réaction avec le chloroformiate d'alkyle $Cl-COOR$, (l) représente une réaction avec $MgXAlkyle$, X représentant un atome d'halogène, dans un solvant tel le tétrahydrofurane, (m) représente une réaction avec du n-butyllithium dans un solvant tel le tétrahydrofurane, (n) représente une réaction avec $CF_3-CO-CF_3$, (o) représente une réaction avec $HOOC-(CH_2)_3-P(C_6H_5)_3Br$ en présence de tertiobuthylate de potassium dans un solvant tel le tétrahydrofurane, (p) représente une réaction avec de l'éthanol en présence d'acide sulfurique, (q) représente une réaction avec $MgXAlkyle$, X représentant un atome d'halogène, dans un solvant telle tétrahydrofurane, (r) représente une réaction avec $ROOC-CH=CH-CH_2-P(O)(OC_2H_5)_2$ en présence de diisopropylamidure de lithium dans un solvant tel le tétrahydrofurane, (s) représente une réaction avec un dérivé alkyllithium dans un solvant tel le tétrahydrofurane.

[0025] Les composés de formule générale (I) présentent des propriétés biologiques analogues à celles de la vitamine D, notamment les propriétés de transactivation des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), telles qu'une activité agoniste ou antagoniste vis-à-vis de récepteurs de la vitamine D ou de ses dérivés. Par vitamines D ou leurs dérivés on entend par exemple les dérivés de la vitamine D_2 ou D_3 et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D_3 (calcitriol).

[0026] Cette activité agoniste vis-à-vis de récepteurs de la vitamine D ou de ses dérivés peut être mise en évidence "in vitro" par des méthodes reconnues dans le domaine de l'étude de la transcription génique (Hansen et al., *The Society For Investigative Dermatologie*, vol.1, N°1, April 1996).

[0027] A titre d'exemple, l'activité agoniste VDR peut être testée sur la lignée, cellulaire HeLa, par cotransfection d'un vecteur d'expression du récepteur VDR humain et du plasmide rapporteur p240Hase-CAT qui contient la région - 1399 à +76 du promoteur de la 24-hydroxylase de rat, clonée en amont de la phase codante du gène de la chloramphénicol-acétyl-transférase (CAT). 18 heures après cotransfection, le produit test est ajouté dans le milieu. Après 18 heures de traitement, le dosage de l'activité CAT des lysats cellulaires est effectuée par un test Elisa. Les résultats sont exprimés en pourcentage de l'effet normalement observé avec 10^{-7} M de calcitriol.

[0028] L'activité agoniste peut aussi être caractérisée dans ce système de cotransfection, par la détermination de la dose nécessaire pour atteindre 50 % de l'activité maximale du produit (AC50).

[0029] Les propriétés biologiques analogues à la vitamine D peuvent être également mesurées par la capacité du produit à inhiber la prolifération des kératinocytes humains normaux (KHN en culture). Le produit est ajouté à des KHN cultivés dans des conditions favorisant l'état prolifératif. Le produit est laissé au contact des cellules pendant cinq jours. Le nombre de cellules prolifératives est mesuré par incorporation de Bromodeoxyuridine (BRdU) dans l'ADN.

[0030] L'activité agoniste aux récepteurs de la vitamine D des composés de l'invention peut être également évaluée "in vivo" par induction de la 24-Hydroxylase chez la souris SKH. (Voorhees et al. 1997.108 : 513-518).

[0031] La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) tels que décrits ci-dessus.

Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :

- 50 1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle,
- 55 2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),

EP 1 235 824 B1

3) pour traiter d'autres affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire, avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, et notamment toutes les formes de psoriasis, qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriasique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale,

5 4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodyplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides, le lymphome T, et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires, ainsi que toute lésion précancéreuse cutanées telles que les kératoacanthomes,

10 5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses immunes telles le lupus érythémateux, les maladies immunes bulleuses et les maladies du collagène, telle la sclérodermie,

15 6) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,

7) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple,

20 8) dans le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V. ainsi que pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,

9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures,

25 10) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,

11) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général, telle que le syndrome de Kaposi,

30 12) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,

13) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux de cancers présentant ou pouvant être induits par des récepteurs de vitamine D, tels que, mais sans limitation, le cancer du sein, la leucémie, les syndromes myélodysplasiques et les lymphomes, les carcinomes des cellules de l'épithélium malpighien et les cancers gastro-intestinaux, les mélanomes, et l'ostéosarcome,

35 14) dans la prévention ou le traitement de l'alopecie de différentes origines, notamment l'alopecie due à la chimiothérapie ou aux rayonnements,

40 15) dans le traitement d'affections immunitaires, telles que les maladies auto-immunes comme le diabète sucré de type 1, la sclérose en plaques, le lupus et les affections de type lupus, l'asthme, ou la glomérulonéphrite, des dysfonctionnements sélectifs du système immunitaire tel que le SIDA, ou la prévention du rejet immun comme les rejets de greffons de rein, cœur, moelle osseuse, foie, des îlots pancréatiques, du pancréas, ou de la peau, ou la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte,

45 16) dans le traitement d'affections endocriniennes, étant donné que les analogues de la vitamine D peuvent moduler la sécrétion hormonale telle que l'augmentation de la sécrétion d'insuline ou la suppression sélective de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne, par exemple dans l'insuffisance rénale chronique et l'hyperparathyroïdie secondaire,

50 17) dans le traitement d'affections caractérisées par une gestion anormale du calcium intracellulaire, et dans le traitement ou la prévention des pathologies dans lesquelles le métabolisme calcique est impliqué, telle que l'ischémie musculaire (infarctus du myocarde),

55 18) dans le traitement et ou la prévention des carences en vitamine D et d'autres affections de l'homéostasie des minéraux dans le plasma et les os, tel que le rachitisme, l'ostéomalacie, l'ostéoporose, notamment dans le cas des femmes monopausées, l'ostéodystrophie rénale, les troubles de la fonction parathyroïdienne,

19) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension ainsi que le diabète non-insulino dépendant,

5 [0032] Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec des rétinoïdes, avec des corticostéroïdes ou des oestrogènes, en association avec des anti-oxydants, avec des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, avec des bloqueurs de canaux potassiques, ou encore en association avec d'autres médicaments connus pour interférer avec le système immunitaire (par exemple la cyclosporine, le FK 506, les glucocorticoïdes, les anticorps monoclonaux, les cytokines ou les facteurs de croissance ...).

10 [0033] Par rétinoides on entend des ligands des récepteurs RAR ou RXR, soit naturels ou soit synthétiques.

[0034] Par antiradicaux libres on entend par exemple l' α -tocophérol, la Super Oxyde Dismutase, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux.

15 [0035] Par α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple les acides lactique, malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique, ascorbique, les dérivés d'acide salicylique, ainsi que leurs sels, amides ou esters.

[0036] Par bloqueurs de canaux potassiques, on entend par exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

20 [0037] La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus.

[0038] La présente invention a donc aussi pour objet une telle composition pharmaceutique destinée notamment au traitement des affections susmentionnées.

[0039] L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

25 [0040] Par voie entérale, les compositions pharmaceutiques peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou suspensions pour perfusion ou pour injection. Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,001 μ g/kg à 1000 μ g/kg et de préférence d'environ 0,01 μ g/kg à 100 μ g/kg en poids corporel en 1 à 3 prises.

30 [0041] Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont destinées au traitement de la peau et des muqueuses et se présentent sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Ces compositions par voie topique peuvent se présenter soit sous forme anhydre, soit sous forme aqueuse selon l'indication clinique.

[0042] Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

35 [0043] Ces compositions pour la voie topique ou oculaire contiennent au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus à une concentration de préférence comprise entre 0,0001 et 5 % et de préférence entre 0,001 à 1 % par rapport au poids total de la composition.

40 [0044] Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les effets néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

45 [0045] Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec les rétinoïdes, avec des corticostéroïdes, en association avec des anti-radicaux libres, avec des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou encore avec des bloqueurs de canaux ioniques, les différents produits pris en association avec les composés de la présente invention étant tels que définis ci-dessus.

50 [0046] La présente invention vise donc également une composition cosmétique contenant, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule I tel que défini ci-dessus. Cette composition cosmétique peut se présenter notamment sous forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampoing.

[0047] La concentration en composé de formule I dans les compositions cosmétiques peut être comprise entre 0,001 et 3 % en poids par rapport au poids total de la composition.

55 [0048] Les compositions pharmaceutiques et cosmétiques selon l'invention peuvent, en outre, contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azelaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émollients; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone

et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels et leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le ketoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolinones-3 ; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4- benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïn (5,4-diphényl-imidazolidine 2,4-dione) ; des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment le β -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés et enfin, les acides eicosa-5,8,11,14-tétranoïque et eicosa-5,8,11-trynoïque, leurs esters et les amides.

5 [0049] Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des 10 agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnans, des filtres UV-A et UV-B, des anti-oxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

15 [0050] On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés ainsi qu'un exemple de test d'évaluation de l'activité biologique de composés de formule (I) selon l'invention.

EXEMPLE 1

20 (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol

[0051]

a) Acide 4-amino-phthalique.

25 1 g (4,73 mmol) d'acide 4-nitrophthalique est dissous dans 10 ml d'éthanol anhydre. La solution est agitée à température ambiante et dégazée sous argon. 50 mg de Palladium/Charbon (5%) sont ajoutés en une seule fois et on fait buller de l'hydrogène dans la solution. Après 3 heures, la solution est filtrée sur Céelite puis évaporée. Huile orangée. m= 820 mg. R= 96%.

30 RMN 1H (DMSO): 3,32 (1H, s), 5,95 (1H, s), 6,49-6,53 (2H, m), 7,46-7,50 (1H, d, J= 8,8 Hz), 12,33 (2H, COOH, s).

b) 4-hydroxy-phthalate de méthyle.

35 Une solution de 5 g (27,6 mmol) d'acide 4-amino-phthalique dans 50 ml d'acide sulfurique (1 M) est refroidie à 0°C. On ajoute, alors, lentement une solution de 2,27 g de nitrite de sodium dans 6 ml d'eau. Après 15 minutes à 0°C, 15 ml d'acide sulfurique concentré sont ajoutés et le mélange est porté à 100°C, sous forte agitation et pendant 1 heure. A température ambiante, le milieu réactionnel est extrait avec de l'acétate d'éthyle et lavé avec de l'eau. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est purifié sur colonne de silice (dichlorométhane 80 - méthanol 20). Il est ensuite dissous dans 100 ml de méthanol et mis à reflux avec 2 ml d'acide sulfurique. Après disparition du diacide, le méthanol est évaporé et le produit est repris par de l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de sodium, évaporée.

40 M= 5,2 g. R= 90%. RMN 1H (DMSO): 3,64 (3H, s), 3,67 (3H, s), 6,79-6,86 (2H, m), 7,56-7,60 (1H, d, J= 8,4 Hz), 10,51 (1H, OH, s).

45 c) (E)-5-(5-Bromo-thiophen-2-yl)-hex-4-enoate d'éthyle

22,2 g (51,7 mmol) de bromure de (3-carboxypropyl)-triphenylphosphonium sont séchés sous vide pendant 1 h par chauffage à 130°C, puis ramenés à température ambiante et dissous dans 200 mL de THF anhydre. 11,5 g (102,5 mmol) de *tert*-butylate de potassium dans 100 mL de THF sont alors ajoutés lentement, puis le mélange rouge-orangé est agité pendant 15 minutes. Une solution de 7 g (34 mmol) de 1-(5-bromo-thiophen-2-yl)-éthanone dans 100 mL de THF est alors ajoutée goutte à goutte et le milieu réactionnel est agité pendant 15 heures. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium, extraction avec de l'acétate d'éthyle, séchage et évaporation des solvants de la phase organique, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Un solide ocre est obtenu (PF: 62-64°C, m = 5,8 g ; R = 62%). Ce produit est alors dissous dans 100 mL d'éthanol, puis 2 mL d'acide sulfurique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est porté à reflux et agité pendant 2 heures. Après traitement par de l'eau, le milieu est extrait avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont réunies, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane 95 - acétate d'éthyle 5) pour obtenir l'isomère *trans* pur sous forme d'une huile jaune (m = 3,4 g ; R = 77%).

d) (E)-7-(5-Bromo-thiophen-2-yl)-3-éthyl-oct-6-en-3-ol

3,3 g de (E)-5-(5-bromo-thiophen-2-yl)-hex-4-enoate d'éthyle (10,9 mmol) sont dissous dans 50 mL d'éther éthylique. 22 mL d'une solution 2,0M de chlorure d'éthylmagnesium (44 mmol) sont alors ajoutés goutte à goutte et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium, extraction avec de l'éther éthylique puis séchage et évaporation des solvants de la phase organique, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile incolore est obtenue (m = 2,4 g ; R = 70 %).

e) [(E)-5-(5-Bromo-thiophen-2-yl)-1,1-diéthyl-hex-4-enyloxy]-triéthylsilane

2,2 g (6,9 mmol) de (E)-7-(5-bromo-thiophen-2-yl)-3-éthyl-oct-6-en-3-ol sont dissous dans 50 mL de dichlorométhane. 25 mg (0,2 mmol) de 4-diméthylaminopyridine et 4,8 mL de triéthylamine (34,8 mmol) sont ajoutés et le milieu réactionnel est refroidi à 0°C. 3,9 mL (17,4 mmol) de triéthylsilyltrifluorométhanesulfonate sont additionnés goutte à goutte. Après l'addition, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante, puis traité par de l'eau et extrait avec du dichlorométhane. Après décantation, séchage et concentration sous pression réduite des phases organiques, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile jaune est obtenue (m = 2,3 g ; R = 97 %).

f) [5-((E)-5-Ethyl-1-méthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-2-yl]-méthanol

2,8 g (6,5 mmol) de [(E)-5-(5-bromo-thiophen-2-yl)-1,1-diéthyl-hex-4-enyloxy]-triéthylsilane sont dissous dans 50 mL de THF anhydre, puis le mélange est refroidi à -78°C. 2,9 mL (7,1 mmol) d'une solution de butyllithium 2,5 M sont alors ajoutés, puis le milieu réactionnel est agité pendant 15 minutes. 0,55 mL de DMF anhydre sont alors additionnés, puis le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant 1 h. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis extraction avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont réunies, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu contenant le 5-((E)-5-éthyl-1-méthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophène-2-carbaldehyde désiré est alors dissous dans 50 mL de méthanol anhydre, puis 150 mg (3,9 mmol) de borohydrure de sodium sont ajoutés en deux portions. Après 10 minutes d'agitation le milieu est traité par une solution de chlorure d'ammonium et extrait par de l'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice, une huile jaune est obtenue (m = 1,76 g ; R = 71 %).

g) 4-[5-((E)-5-Ethyl-1-méthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-2-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle

1 g (2,6 mmol) de [5-((E)-5-éthyl-1-méthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-2-yl]-méthanol sont dissous dans 50 mL de dichlorométhane et refroidis à 0°C. 0,55 mL (3,9 mmol) de triéthylamine sont ajoutés, suivis de 220 µL de chlorure de méthylsulfonyle (2,9 mmol). Après 20 minutes d'agitation, le milieu réactionnel est traité par une solution de chlorure d'ammonium et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice pour conduire au produit attendu.

h) 4-[5-((E)-5-Ethyl-5-hydroxy-1-méthyl-hept-1-enyl)-thiophen-2-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle

750 mg (1,3 mmol) de 4-[5-((E)-5-éthyl-1-méthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-2-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle sont dissous dans 30 mL de THF. 2,6 mL (2,6 mmol) d'une solution 1,0 M de fluorure de tetrabutylammonium sont additionnés et le milieu réactionnel est chauffé à 60°C pendant 3 heures. Après traitement par une solution de chlorure d'ammonium et extraction avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile jaune est obtenue (m = 355 mg ; R = 59%).

i) (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol

350 mg (0,76 mmol) de 4-[5-((E)-5-éthyl-5-hydroxy-1-méthyl-hept-1-enyl)-thiophen-2-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle sont dissous dans 20 mL d'éther éthylique anhydre. 70 mg (1,8 mmol) d'hydrure double de lithium et d'aluminium sont additionnés et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes. 400 µL d'eau sont alors ajoutés lentement et le milieu est filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite, puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant 70 acétate d'éthyle - 30 heptane). Un solide blanc (PF: 100-2°C) est obtenu (m = 175 mg ; R = 58%).

RMN ¹H (DMSO): 0,82 (t, 6H, J = 7,3 Hz), 1,42 (q, 4H, J = 7,4 Hz), 2,03 (s, 3H), 2,1-2,25 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 4,49 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 4,58 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 5,00 (t, 1H), 5,17 (t, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,92 (t, 1H), 6,90-6,97 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,3 (m, 2H).

EXEMPLE 2(E)-7-[4-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol

5 [0052]

a) (E)-5-(4-Bromo-thiophen-2-yl)-hex-4-enoate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 1(c) par réaction de 18,8 g (43,9 mmol) de bromure de (3-carboxypropyl)-triphenylphosphonium avec 6 g (29,2 mmol) de 1-(4-bromo-thiophen-2-yl)-éthanone, on obtient 6 g (75%) d'acide (E)-5-(4-Bromo-thiophen-2-yl)-hex-4-enoïque, qui est transformé en 5,8 g (88%) de (E)-5-(4-Bromo-thiophen-2-yl)-hex-4-enoate d'éthyle.

b) (E)-7-(4-Bromo-thiophen-2-yl)-3-éthyl-oct-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 1(d) à partir de 6,3 g de (E)-5-(4-bromo-thiophen-2-yl)-hex-4-enoate d'éthyle (10,9 mmol), on obtient 6,6 g (100%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile orangée.

c) [(E)-5-(4-Bromo-thiophen-2-yl)-1,1-diéthyl-hex-4-enyloxy]-triéthylsilane

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 6,6 g (20,3 mmol) de l'alcool précédent, on obtient 6,6 g (73%) de [(E)-5-(4-Bromo-thiophen-2-yl)-1,1-diéthyl-hex-4-enyloxy]-triéthylsilane sous forme d'une huile incolore.

20 d) [2-((E)-5-Ethyl-1-méthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-4-yl]-méthanol

De manière analogue à l'exemple 1(f) à partir de 6,2 g (14,3 mmol) de [(E)-5-(4-Bromo-thiophen-2-yl)-1,1-diéthyl-hex-4-enyloxy]-triéthylsilane, on obtient 1,7 g (29%) de [4-((E)-5-Éthyl-1-méthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-2-yl]-carbaldéhyde qui est réduit en présence de NaBH₄ en 1,58 g (92%) de [4-((E)-5-Éthyl-1-méthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-2-yl]-méthanol.

25 e) 4-[2-((E)-5-Ethyl-1-méthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-4-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle

De manière analogue à l'exemple 1(g) à partir de 500 mg de l'alcool précédent, on obtient 220 mg (30%) de 4-[2-((E)-5-Éthyl-1-méthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-4-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle sous forme d'une huile jaune.

30 f) 4-[2-((E)-5-Ethyl-5-hydroxy-1-méthyl-hept-1-enyl)-thiophen-4-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle

De manière analogue à l'exemple 1(h) à partir de 210 mg (0,36 mmol) de 4-[2-((E)-5-Ethyl-1-méthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-4-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle, on obtient 90 mg (53%) de 4-[2-((E)-5-Éthyl-5-hydroxy-1-méthyl-hept-1-enyl)-thiophen-4-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle.

35 g) (E)-7-[4-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 1(i) par traitement de 4-[4-((E)-5-Ethyl-5-hydroxy-1-méthyl-hept-1-enyl)-thiophen-2-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle (61 mg ; 0,13 mmol) par 20 mg d'hydrure double de lithium et d'aluminium. Un solide blanc (PF: 95-7 °C) est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de silice (m = 39 mg ; R = 73 %).

40 RMN ¹H (DMSO): 0,77 (t, 6H, J = 7,3 Hz), 1,36 (q, 4H, J = 7,3 Hz), 1,94 (s, 3H), 2,0-2,15 (m, 2H), 3,89 (s, 1H), 4,41 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 4,50 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 4,92 (t, 1H), 5,08 (t, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,85 (t, 1H), 6,80-6,88 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,2 (m, 2H).

45

EXEMPLE 3(E)-7-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-4-yl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol

50 [0053]

a) (E)-5-(2-Bromo-thiophen-4-yl)-hex-4-enoate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 1(c) par réaction de 19,1 g (44,6 mmol) de bromure de (3-carboxypropyl)-triphenylphosphonium avec 6,1 g (29,7 mmol) de 1-(2-bromo-thiophen-4-yl)-éthanone, on obtient 5,9 g (72%) d'acide (E)-5-(2-Bromo-thiophen-4-yl)-hex-4-enoïque, qui est transformé en 4,1 g (63%) de (E)-5-(2-Bromo-thiophen-4-yl)-hex-4-enoate d'éthyle.

55 b) (E)-7-(2-Bromo-thiophen-4-yl)-3-éthyl-oct-6-en-3-ol

EP 1 235 824 B1

De manière analogue à l'exemple 1(d) à partir de 4,1 g de (E)-5-(2-bromo-thiophen-4-yl)-hex-4-enoate d'éthyle (13,5 mmol), on obtient 3,2 g (75%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile orangée.

5 c) [(E)-5-(2-Bromo-thiophen-4-yl)-1,1-diéthyl-hex-4-enyloxy]-triéthylsilane

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 3,2 g (11 mmol) de l'alcool précédent, on obtient 4,2 g (96%) de [(E)-5-(2-Bromo-thiophen-4-yl)-1,1-diéthyl-hex-4-enyloxy]-triéthylsilane sous forme d'une huile incolore.

10 d) [4-((E)-5-Ethyl-1-méthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-2-yl]-méthanol

De manière analogue à l'exemple 1(f) à partir de 4,1 g (9,5 mmol) de [(E)-5-(2-Bromo-thiophen-4-yl)-1,1-diéthyl-hex-4-enyloxy]-triéthylsilane, on obtient 2 g (55%) de [4-((E)-5-Ethyl-1-méthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-2-yl]-carbaldéhyde qui est réduit en présence de NaBH₄ en 2 g (99%) de [4-((E)-5-Éthyl-1-méthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-2-yl]-méthanol.

15 e) 4-[4-((E)-5-Ethyl-1-méthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-2-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle

De manière analogue à l'exemple 1(g) à partir de 1 g (2,6 mmol) de l'alcool précédent, on obtient 400 mg (27%) de 4-[4-((E)-5-Ethyl-1-méthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-2-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle sous forme d'une huile jaune.

20 f) 4-[4-((E)-5-Ethyl-5-hydroxy-1-méthyl-hept-1-enyl)-thiophen-2-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle

De manière analogue à l'exemple 1(h) à partir de 350 mg (0,6 mmol) de 4-[4-((E)-5-Ethyl-1-méthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-2-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle, on obtient 190 mg (68%) de 4-[4-((E)-5-Éthyl-5-hydroxy-1-méthyl-hept-1-enyl)-thiophen-2-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle.

25 g) (E)-7-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-4-yl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 1(i), par traitement de 4-[5-((E)-5-Ethyl-5-hydroxy-1-méthyl-hept-1-enyl)-thiophen-3-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle (180 mg ; 0,39 mmol) par 36 mg d'hydrure double de lithium et d'aluminium (0,9 mmol). Une huile incolore est obtenue après purification par chromatographie sur colonne de silice (m = 115 mg ; R = 73 %).

30 **RMN ¹H (DMSO):** 0,85 (t, 6H, J = 7,3 Hz), 1,43 (q, 4H, J = 7,4 Hz), 1,98 (s, 3H), 2,13-2,20 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 4,49 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 4,58 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 5,00 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 5,16 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 5,27 (s, 2H), 5,98 (t, 1H), 6,92 (dd, 1H, J₁ = 2,6 Hz, J₂ = 8,3 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,44 (s, 1H).

EXEMPLE 4

35 (E)-7-[6-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-pyridin-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

[0054]

40 a) (E)-5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-hept-4-enoate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 1(c) par réaction de 29,8 g (69,3 mmol) de bromure de (3-carboxypropyl)-triphenylphosphonium avec 9,9 g (46,2 mmol) de 1-(6-bromo-pyridin-2-yl)-propanone, on obtient 8,9 g (68%) d'acide (E)-5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-hept-4-enoïque, qui est transformé en 7,8 g (80%) de (E)-5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-hept-4-enoate d'éthyle.

45 b) (E)-7-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-3-éthyl-non-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 1(d) à partir de 7,4 g de (E)-5-(6-bromo-pyridin-2-yl)-hept-4-enoate d'éthyle (23,7 mmol), on obtient 7,3 g (94%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile orangée.

50 c) [(E)-5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-1,1-diéthyl-hept-4-enyloxy]-triéthylsilane

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 7,5 g (23 mmol) de l'alcool précédent, on obtient 9,8 g (97%) de [(E)-5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-1,1-diéthyl-hept-4-enyloxy]-triéthylsilane sous forme d'une huile incolore.

55 d) [6-((E)-1,5-diéthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-pyridin-2-yl]-méthanol

De manière analogue à l'exemple 1(f) à partir de 8,8 g (20 mmol) de [(E)-5-(6-Bromo-pyridin-2-yl)-1,1-diéthyl-hept-4-enyloxy]-triéthylsilane, on obtient 5,8 g (75%) de [6-((E)-1,5-diéthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-pyridin-2-yl]-carbaldéhyde qui est réduit en présence de NaBH₄ en 5,8 g (99%) de [6-((E)-1,5-diéthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-pyridin-2-yl]-méthanol.

EP 1 235 824 B1

e) 4-[6-((E)-1,5-diéthyl-5-triéthylsilanyloxy-hept-1-enyl)-pyridin-2-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle

De manière analogue à l'exemple 1(g) à partir de 1 g (2,55 mmol) de l'alcool précédent; on obtient 1,2 g (81%) de 4-[6-((E)-1,5-diéthyl-5-triéthylsilanyloxy-hept-1-enyl)-pyridin-2-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle sous forme d'une huile jaune.

5

f) 4-[6-((E)-1,5-diéthyl-5-hydroxy-hept-1-enyl)-pyridin-2-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle

De manière analogue à l'exemple 1(h) à partir de 1,1 g (1,88 mmol) de 4-[6-((E)-1,5-diéthyl-5-triéthylsilanyloxy-hept-1-enyl)-pyridin-2-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle, on obtient 740 mg (84%) de 4-[6-((E)-1,5-diéthyl-5-hydroxy-hept-1-enyl)-pyridin-2-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle.

10

g) (E)-7-[6-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-pyridin-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol-3-éthyl-oct-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 1(i), par traitement de 4-[6-((E)-1,5-diéthyl-5-hydroxy-hept-1-enyl)-pyridin-2-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle (740 mg ; 1,57 mmol) par 145 mg d'hydrure double de lithium et d'aluminium (3,8 mmol). Une huile incolore est obtenue après purification par chromatographie sur colonne de silice (m = 515 mg ; R = 79%).

RMN ^1H (CDCl_3): 0,88 (t, 6H, $J=7,4$ Hz), 1,04 (t, 3H, $J=7,5$ Hz), 1,48-1,64 (m, 6H), 1,7 (bs, 1H), 2,24-2,33 (m, 2H), 2,65 (q, 2H, $J=7,5$ Hz), 3,1 (bs, 1H), 3,3 (bs, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,24 (t, 1H, $J=7,3$ Hz), 6,88 (dd, 1H, $J_1=2,6$ Hz, $J_2=8,3$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J=2,6$ Hz), 7,20-7,32 (m, 3H), 7,62 (t, 1H, $J=7,8$ Hz).

20

EXEMPLE 5

(E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phén(oxyméthyl)-pyridin-3-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

[0055]

25

(a) 5-Bromo-N-méthoxy-N-méthyl-nicotinamide

40 g (198 mmol) d'acide 5-bromonicotinique sont dissous dans 300 ml de THF et traités par 19 ml de chlorure d'oxalyle à 0°C. 66 ml (475 mmol) de triéthylamine sont ensuite ajoutés, suivi par 23,2 g (237 mmol) de chlorhydrate de N-O-diméthylhydroxylamine. Après agitation à température ambiante pendant 4 heures, le milieu réactionnel est versé dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. On recueille 45,1 g (93%) du produit attendu sous forme d'une huile marron clair.

30

(b) 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-propanone

44 g (180 mmol) de 5-Bromo-N-méthoxy-N-méthyl-nicotinamide sont dissous dans 200 ml de THF et 60 ml (180 mmol) d'une solution de chlorure d'éthylmagnésium (3M dans l'éther éthylique) sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant une heure, versé dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle (70-30). On recueille 4 g (11%) de 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-propanone.

40

(c) (E)-5-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-hept-4-enoate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 1(c) par réaction de 12 g (28 mmol) de bromure de (3-carboxypropyl)-triphenylphosphonium avec 4 g (18,6 mmol) de 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-propanone, on obtient 4,45 g (84%) d'acide (E)-5-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-hept-4-enoïque, qui est transformé en 3,6 g (74%) de (E)-5-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-hept-4-enoate d'éthyle.

45

(d) (E)-7-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-3-éthyl-non-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 1(d) à partir de 2,6 g de (E)-5-(5-bromo-pyridin-3-yl)-hept-4-enoate d'éthyle (8,3 mmol), on obtient 2,3 g (85%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile orangée.

50

(e) [(E)-5-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-1,1-diéthyl-hept-4-enyloxy]-triéthylsilane

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 2,3 g (7 mmol) de l'alcool précédent, on obtient 2,9 g (93%) de [(E)-5-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-1,1-diéthyl-hept-4-enyloxy]-triéthylsilane sous forme d'une huile incolore.

55

(f) [5-((E)-1,5-diéthyl-5-triéthylsilanyloxy-hept-1-enyl)-pyridin-3-yl]-méthanol

De manière analogue à l'exemple 1(f) à partir de 2,9 g (6,6 mmol) de [(E)-5-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-1,1-diéthyl-hept-4-enyloxy]-triéthylsilane, on obtient 775 mg (30%) de [5-((E)-1,5-diéthyl-5-triéthylsilanyloxy-hept-1-enyl)-pyridin-3-yl]-carbaldéhyde qui est réduit en présence de NaBH_4 en 774 mg (99%) de [5-((E)-1,5-diéthyl-5-triéthyl-

EP 1 235 824 B1

silanyloxy-hept-1-enyl)- pyridin-3-yl]-méthanol.

g) 4-[5-((E)-1,5-diéthyl -5-triéthylsilanyloxy-hept-1-enyl)- pyridin-3-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle

De manière analogue à l'exemple 1(g) à partir de 750 mg (1,9 mmol) de l'alcool précédent, on obtient 140 mg (13%) de 4-[5-((E)-1,5-diéthyl -5-triéthylsilanyloxy-hept-1-enyl)- pyridin-3-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle sous forme d'une huile jaune.

h) 4-[5-((E)- 1,5-diéthyl -5-hydroxy-hept-1-enyl)- pyridin-3-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle

De manière analogue à l'exemple 1(h) à partir de 100 mg (0,17 mmol) de 4-[5-((E)-1,5-diéthyl -5-triéthylsilanyloxy-hept-1-enyl)- pyridin-3-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle, on obtient 66 mg (82%) de 4-[5-((E)-1,5-diéthyl -5-hydroxy-hept-1-enyl)- pyridin-3-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle.

i) (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-pyridin-3-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 1(i), par traitement de 60 mg (0,13 mmol) de 4-[5-((E)-1,5-Diéthyl-5-hydroxy-hept-1-enyl)-pyridin-3-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle par 12 mg d'hydrure double de lithium et d'aluminium . Une huile incolore est obtenue après purification par chromatographie sur colonne de silice (m = 25 mg ; R = 47%).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,90 (t, 6H, J = 7,4 Hz), 0,98 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,48-1,60 (m, 6H), 2,20-2,26 (m, 2H), 2,52 (q, 2H, J= 7,4 Hz), 4,69 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 5,69 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,87 (dd, 1H, J₁ = 2,7 Hz, J₂ = 8,3 Hz), 7,02 (d, 1H, J= 2,6 Hz), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 8,4 (bs, 1H), 8,5 (bs, 1H).

EXEMPLE 6

(E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

[0056]

a) 2-Éthyl-2-thiophen-2-yl-[1,3]dioxolane

30 g (214 mmol) de 1-thiophen-2-yl-propan-1-one sont dissous dans 120 ml d'éthylene glycol. 93g (856 mmol) de chlorure de triméthylsilyl sont alors ajoutés. Le milieu reactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures. Après traitement par de l'eau, le milieu est extrait avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont réunies, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane 90 - acétate d'éthyle 10). Une huile jaune est obtenue (m = 15 g ; R = 38%).

b) 5-(2-Éthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophene-2-carbaldehyde

35 15g (81,4 mmol) de 2-éthyl-2-thiophen-2-yl-[1,3]dioxolane sont dissous dans 300 ml de THF anhydre puis le mélange est refroidi à -78°C. 53 ml (89 mmol) d'une solution de *tert*-butyllithium 1,7M sont alors ajoutés puis le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure. 10 ml (120 mmol) de DMF anhydre sont alors ajoutés et le milieu est agité pendant 1 heure. A -78°C , traitement du milieu réactionnel par une solution d'acide chlorhydrique 1N puis extraction avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont réunies, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile jaune est obtenue (m=19 g ; R=100%).

c) [5-(2-Ethyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-2-yl]-méthanol

45 9,5g (44,7 mmol) 5-(2-éthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophene-2-carbaldehyde sont dissous dans 100 ml de méthanol anhydre puis, le mélange est refroidi à 0°C. 2,2g (58,1 mmol) de borohydrure de sodium sont alors ajoutés par petites fractions. Après 1 heure d'agitation le milieu est traité par une solution de chlorure d'ammonium et extrait par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice, une huile jaune est obtenue (m = 9,25 g ; R = 96 %).

d) Méthanesulfonate de 5-(2-éthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-2-ylméthyl

50 9,25 g (43,2 mmol) de [5-(2-éthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-2-yl]-méthanol sont dissous dans 500 ml de dichlorométhane et refroidis à 0°C. 9,0 ml (64,7 mmol) de triéthylamine sont ajoutés, suivis de 3,5ml de chlorure de méthylsulfonate (45,3 mmol). Après 1 heure d'agitation, le milieu réactionnel est traité par une solution de chlorure d'ammonium et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Une huile marron est obtenue (m=9,28g ; R=75%).

e) 4-[5-(2-Ethyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-2-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle

EP 1 235 824 B1

9,25g (43,2 mmol) de méthanesulfonate de 5-(2-éthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-2-ylméthyl sont dissous dans 100 ml de 2-butanone, et 9,07g (43,2 mmol) de 4-hydroxyphthalate de diméthyle (préparé à l'exemple 1(b)), 6 g de carbonate de potassium (43,2 mmol) et 20 mg d'iodure de sodium sont ajoutés. Le mélange est chauffé à reflux pendant 12 heures, refroidi et filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite, puis purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile jaune est obtenue (m = 12,70g ; R = 73%).

5 f) {5-[5-(2-Ethyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-2-ylméthoxy]-2-hydroxyméthyl-phényl}-méthanol

10 12,7 g (31,5 mmol) de 4-[5-(2-éthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-2-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle sont dissous dans 500 ml d'éther éthylique anhydre. 2,87 g (75,7 mmol) d'hydrure double de lithium et d'aluminium sont additionnés et le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 1 heure. 2,9 ml d'eau sont alors ajoutés lentement puis 2,9 ml de soude 15% aqueuse puis 8,7 ml d'eau sont également lentement ajoutés. Après 20 minutes d'agitation le milieu est alors filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite, puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Un solide blanc (PF: 78-80 °C) est obtenu (m = 8 g ; R = 72%).

15 g) 1-(5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)- thiophen-2-yl]-propan-1-one

20 8 g (22,8 mmol) de {5-[5-(2-éthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-2-ylméthoxy]-2-hydroxyméthyl-phényl}-méthanol sont dissous dans 75 ml d'eau et 75 ml d'acétone. 1g d'acide para-toluenesulfonique est alors ajouté et le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est traité par une solution de bicarbonate de sodium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, laveés avec de l'eau, séchées et concentrées sous pression réduite. Une poudre blanche (PF=123°C) est obtenue (m = 6,9 g ; R=100%).

25 h) 1-{5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]- thiophen-2-yl}-propan-1-one

30 6,9 g (22,8 mmol) de 1-[5-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)- thiophen-2-yl]-propan-1-one sont dissous dans 70 ml de DMF anhydre. 4,3g (63,8 mmol) d'imidazole et 7,5 g (50 mmol) de *tert*-butyldiméthylchlorosilane sont alors ajoutés par petites fractions. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures. Ce dernier est traité par de l'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile incolore est obtenue (m = 11,5 g ; R = 100%).

35 i) Acide (E)-5-{5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]- thiophen-2-yl]-hept-4-enoïque

40 6,7 g (15,6 mmol) de bromure de (3-carboxypropyl)-triphenylphosphonium sont séchés sous vide pendant 1 h par chauffage à 130°C, puis ramenés à température ambiante et dissous dans 70 ml de THF anhydre. 3,5 g (31,2 mmol) de *tert*-butylate de potassium sont alors ajoutés lentement, puis le mélange rouge-orangé est agité pendant 15 minutes. Une solution de 5,7 g (10,4 mmol) de 1-{5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl}-propan-1-one dans 70 ml de THF est alors ajoutée goutte à goutte et le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium, extraction avec de l'acétate d'éthyle, séchage et évaporation des solvants de la phase organique, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile jaune est obtenue (m = 4,3 g ; R = 66%).

45 j) (E)-5-{5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthylthiophen-2-yl]-hept-4-enoate de méthyle

50 4,3 g (7,1 mmol) d'acide (E)-5-{5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl]-hept-4-enoïque sont dissous dans 70 ml de 2-butanone, 1,1g de carbonate de potassium (7,8 mmol) et 2,2 ml de iodométhane (35 mmol) sont ajoutés. Le mélange est chauffé à reflux pendant 12 heures, refroidi et filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite, puis purifié par chromatographie sur colonne de silice. Une huile jaune est obtenue (m = 4,34 g ; R = 98%).

55 k) (E)-7-{5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]- thiophen-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

59 1,3 g (2,3 mmol) de (E)-5-{5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]- thiophen-2-yl]-hept-4-enoate de méthyle sont dissous dans 20 ml d'éther éthylique. 2,2 ml d'une solution 3.0 M de bromure d'éthylmagnesium (6,5 mmol) sont alors ajoutés goutte à goutte et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. Après traitement par une solution saturée de chlorure d'ammonium, extraction avec de l'acétate d'éthyle puis séchage et évaporation des solvants de la phase organique, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Après séparation de l'isomère Z de l'isomère E, une huile incolore est obtenue (m = 440 mg ; R = 29 %).

64 1) (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

68 440 mg (0,7 mmol) de (E)-7-{4-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-cyclopenta-

EP 1 235 824 B1

1,3-dienyl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol sont dissous dans 20 ml de THF. 2,0 ml (2,0 mmol) d'une solution 1,0 M de fluorure de tetrabutylammonium sont additionnés et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure. Après traitement par une solution de chlorure d'ammonium et extraction avec de l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant 80 acétate d'éthyl-20 heptane) Une poudre blanche (PF :82°C) est obtenue (m = 248 mg ; R = 89%).

RMN ^1H (DMSO): 0,82 (t, 6H, J = 7,5 Hz); 1,07 (t, 3H, J = 7,4 Hz); 1,36-1,46 (m, 6H); 2,03 (s, 1H); 2,10-2,20 (m, 2H); 2,42-2,51 (m, 2H); 4,47 (d, 2H, J = 4,9 Hz); 4,56 (d, 2H, J = 4,9 Hz); 4,99 (t, 1H, J = 4,9 Hz); 5,15 (t, 1H, J = 4,9 Hz); 5,23 (s, 2H); 5,82 (t, 1H, J = 7,3 Hz); 6,87-6,96 (m, 2H); 7,08 (d, 2H, J = 2,8 Hz); 7,28 (d, 1H, 8,3 Hz).

EXEMPLE 7

(4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol

[0057]

a) (E)-3-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl]-pent-2-enoate d'éthyle
4,1 ml (20 mmol) de phosphonoacétate de triéthyle sont dissous dans 100 ml de THF anhydre, puis NaH (0,8 g, 20 mmol) est additionné par fractions. Après 30 minutes d'agitation, une solution de 5,75 g (10,4 mmol) de 1-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl]-propan-1-one (préparé à l'exemple 6(h)) dans 50 ml de THF anhydre est additionnée goutte à goutte, et le milieu réactionnel est chauffé pendant 14 heures à 50°C. Après le traitement usuel et chromatographie sur gel de silice (éluant heptane 90 - acétate d'éthyle 10), le produit désiré est séparé de son isomère Z et obtenu sous forme d'huile incolore (m = 3,18 g ; R = 50%).

b) (E)-3-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl]-pent-2-en-1-ol

3,18 g (5,2 mmol) de (E)-3-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl]-pent-2-enoate d'éthyle en solution dans 20 ml d'éther éthylique sont ajoutés goutte à goutte à une suspension d'hydrure double de lithium et d'aluminium (0,24 g, 6,3 mmol) dans 50 ml d'éther. Le milieu est agité à température ambiante pendant 2 heures, puis traité successivement par 240 μL d'eau, 240 μL de soude 15% et 720 μL d'eau. Le milieu est alors filtré et le filtrat concentré sous pression réduite. Le produit désiré (m = 2,92 g ; R = 93%) est obtenu sous forme d'huile incolore.

c) (E)-3-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl]-pent-2-enal

2,74 g (5,1 mmol) de (E)-3-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl]-pent-2-en-1-ol sont dissous dans 80 ml de dichlorométhane, et placés sous atmosphère d'azote. 4,45 g (51 mmol) de dioxyde de manganèse sont additionnés, et le milieu est agité pendant 14 heures. Après filtration puis évaporation, une huile jaune est obtenue. Le produit brut (2,9 g) est l'aldéhyde attendu, obtenu avec un rendement quantitatif.

d) (2E,4E)-5-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl]-hepta-2,4-dienoate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de 2,9 g (5,1 mmol) de (E)-3-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl]-pent-2-enal avec 1,5 ml (7,6 mmol) de phosphonoacétate de triéthyle. Un isomère unique est obtenu: (2E,4E)-5-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl]-hepta-2,4-dienoate d'éthyle est isolé sous forme d'huile jaune (m = 2,17 g ; R = 67%).

e) (4E,6E)-7-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol

Une solution d'éthyl lithium (1,5 M) est préparée par lente addition d'une solution de bromure d'éthyle (11,2 ml, 150 mmol) dans 50 ml de pentane à une suspension de lithium (2,75 g, 400 mmol) dans 50 ml de pentane à 40°C, puis agitation à 40°C pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, 23 ml (34 mmol) de cette solution sont ajoutés goutte à goutte à une solution à 0°C de (2E,4E)-5-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl]-hepta-2,4-dienoate d'éthyle dans 50 ml de THF. Le milieu devient rouge et est agité pendant 2 heures à 0°C, puis traité par addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après le traitement usuel, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant heptane 95 - acétate d'éthyle 5). Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune (m = 0,85 g, R = 38%).

f) (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol

850 mg (1,3 mmol) de (4E,6E)-7-[5-[3,4- bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol sont dissous dans 20 ml de THF anhydre. 3,9 ml (3,9 mmol) d'une solution 1 M de fluorure de tetrabutylammonium sont alors ajoutés, et le milieu est agité pendant 4 heures. Après le traitement usuel, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant heptane 2 - acétate d'éthyle 8). (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol est obtenu sous forme d'huile jaune (m = 340 mg ; R = 63%).

RMN ^1H (DMSO): 0,74 (t, 6H, J = 7,5 Hz); 1,13 (t, 3H, J = 7,4 Hz); 1,36-1,45 (m, 4H); 2,26 (t, 1H, J = 6,9 Hz); 2,46-2,53 (m, 2H); 4,38 (d, 2H, J = 4,8 Hz); 4,47 (d, 2H, J = 4,8 Hz); 4,90 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 5,05 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 5,16 (s, 2H); 5,76 (d, 1H, J = 13,8 Hz); 6,36-6,47 (m, 2H); 6,79-6,83 (m, 1H); 6,98-7,04 (m, 3H); 7,20 (d, 1H, J = 8,3 Hz).

EXEMPLE 8

15 (E)-7-[5-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényl)-éthyl]-thiophen-2-yl]-3-éthyl-nona-6-en-3-ol

[0058]

a) 4-((E)-2-[5-(2-Ethyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-2-yl]-vinyl)-phthalate de diméthyle

18,5 g (53,7 mmol) de 4-(diéthoxy-phosphorylméthyl)-phthalate de diméthyle et 9,5 g (44,7 mmol) de 5-(2-éthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophene-2-carbaldehyde (décris à l'exemple 6(b)) sont dissous dans 200 ml de THF anhydre. 6,02 g (53,7 mmol) de *tert*-butylate de potassium sont ajoutés, et le mélange est agité pendant 24 h. Après traitement usuel et chromatographie sur gel de silice (éluant heptane 8 - acétate d'éthyle 2), le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune (m = 9,53 g, R = 53%).

b) 4-[2-[5-(2-Ethyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-2-yl]-éthyl]-phthalate de diméthyle

9,3 g (23 mmol) de 4-((E)-2-[5-(2-éthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-2-yl]-vinyl)-phthalate de diméthyle sont dissous dans 150 ml de dioxane, puis 1 ml de triéthylamine est ajouté. Le mélange est dégazé à l'aide d'un flux d'azote, puis 9,3 g de palladium sur charbon 5% sont additionnés au milieu réactionnel. Une pression positive d'hydrogène est maintenue dans le milieu réactionnel pendant 5 heures, avec chauffage à 80°C. Après refroidissement, puis filtration sur Célite et évaporation, le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune (m = 9,4 g ; R = 100%).

c) (4-[2-[5-(2-Ethyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-2-yl]-éthyl]-2-hydroxyméthyl-phényl)-méthanol

De manière analogue à l'exemple 6(f) par réaction de 9,3 g (23 mmol) de 4-[2-[5-(2-éthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-2-yl]-éthyl]-phthalate de diméthyle avec 2,2 g (58 mmol) d'hydrure double de lithium et d'aluminium. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile incolore (m = 8,7 g ; R = 100%).

d) 1-(5-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényl)-éthyl]-thiophen-2-yl)-propan-1-one

De manière analogue à l'exemple 6(g) par réaction de 8,7 g (23 mmol) de (4-[2-[5-(2-éthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-2-yl]-éthyl]-2-hydroxyméthyl-phényl)-méthanol avec une solution d'acide paratoluènesulfonique dans un mélange acétone/eau. Le produit désiré est obtenu sous forme de poudre blanche (m = 5,41 g ; R = 71%).

e) 1-(5-[2-(3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl)-éthyl]-thiophen-2-yl)-propan-1-one

De manière analogue à l'exemple 6(h), par réaction de 5,4 g (17,7 mmol) de 1-(5-[2-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényl)-éthyl]-thiophen-2-yl)-propan-1-one avec 3,37 g (49 mmol) d'imidazole et 5,86 g (39 mmol) de *tert*-butyl-diméthylchlorosilane. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile incolore (m = 9,4 g ; R = 100%).

f) Acide (E)-5-[5-[2-(3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl)-éthyl]-thiophen-2-yl]-hept-4-enoïque

De manière analogue à l'exemple 6(i), par réaction de 5,08 g (9,5 mmol) de 1-(5-[2-(3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl)-éthyl]-thiophen-2-yl)-propan-1-one avec 6,1 g (14 mmol) de bromure de (3-carboxy-propyl)-triphenylphosphonium et 3,1 g (28 mmol) de *tert*-butylate de potassium. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune (m = 2,7 g ; R = 48%).

g) (E)-5-[5-[2-(3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl)-éthyl]-thiophen-2-yl]-hept-4-enoate de méthyle

De manière analogue à l'exemple 6(j), par réaction de 2,7 g (4,5 mmol) d'acide (E)-5-[5-[2-(3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl)-éthyl]-thiophen-2-yl]-hept-4-enoïque avec 680 mg (4,9 mmol) de carbonate de

EP 1 235 824 B1

potassium et 1,38 ml (22,6 mmol) d'iodure de méthyle. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune ($m = 1,79$ g ; $R = 64\%$).

h) (E)-7-[5-[2-(3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl)-éthyl]-thiophen-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 6(k), par réaction de 1,79 g (2,9 mmol) de (E)-5-[5-[2-(3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl)-éthyl]-thiophen-2-yl]-hept-4-enoate de méthyle avec 2,9 ml (8,7 mmol) de bromure d'éthylmagnesium 3,0 M. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile incolore ($m = 710$ mg ; $R = 38\%$).

i) (E)-7-[5-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényl)-éthyl]-thiophen-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 6(1), par réaction de 710 mg (1,1 mmol) de (E)-7-[5-[2-(3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényl)-éthyl]-thiophen-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol avec 3,3 ml (3,3 mmol) d'une solution de fluorure de tetrabutylammonium 1,0 M. Le produit désiré est obtenu sous forme de poudre blanche (PF 77°C ; $m = 380$ mg ; $R = 83\%$).

RMN ^1H (DMSO): 0,74 (t, 6H, $J = 7,5$ Hz); 0,97 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz); 1,26-1,35 (m, 6H); 1,99-2,09 (m, 2H); 2,34 (q, 2H, $J = 7,4$ Hz); 2,80-2,86 (m, 2H); 2,92-2,98 (m, 2H); 3,86 (s, 1H); 4,43-4,47 (m, 4H); 4,95 (t, 1H, $J = 4,7$ Hz); 5,00 (t, 1H, $J = 4,7$ Hz); 5,63 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz); 6,65 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz); 6,75 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz); 7,04 (d, 1H, $J = 7,65$ Hz); 7,20-7,22 (m, 2H).

EXEMPLE 9

(E)-7-[4-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxy)-méthyl]-thiophen-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

[0059]

a) 1-(4-Bromo-thiophen-2-yl)-propan-1-ol

30 g (157 mmol) de 4-bromo-2-thiophene carboxaldehyde sont dissous dans 200 ml de THF anhydre. 104 ml (312 mmol) de bromure d'éthylmagnesium 3,0 M sont ajoutés lentement, et le milieu est agité 2 heures à température ambiante. Après traitement usuel, une huile orangée est obtenue ($m = 33,5$ g ; $R = 96\%$).

b) 1-(4-Bromo-thiophen-2-yl)-propan-1-one

33,5 g (151 mmol) de 1-(4-bromo-thiophen-2-yl)-propan-1-ol sont dissous dans 400 ml de dichlorométhane. 130 g (1,5 mol) de dioxyde de manganèse sont alors additionnés par fractions, et le milieu est agité à température ambiante pendant 24 heures. Après filtration sur Célite, puis concentration et chromatographie sur gel de silice (éluant heptane 9 - acétate d'éthyle 1), le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs ($m = 26,6$ g ; $R = 80\%$).

c) Acide (E)-5-(4-Bromo-thiophen-2-yl)-hept-4-enoique

De manière analogue à l'exemple 6(i), par réaction de 16 g (73 mmol) de 1-(4-bromo-thiophen-2-yl)-propan-1-one avec 47 g (109 mmol) de bromure de (3-carboxypropyl)-triphenylphosphonium et 24,6 g (219 mmol) de *tert*-butylate de potassium. Le produit désiré est obtenu sous forme de solide orangé ($m = 16,7$ g ; $R = 80\%$).

d) (E)-5-(4-Bromo-thiophen-2-yl)-hept-4-enoate d'éthyle

16,6 g (57 mmol) d'acide (E)-5-(4-bromo-thiophen-2-yl)-hept-4-enoique sont dissous dans 150 ml d'éthanol absolu, et 1 ml d'acide sulfurique concentré est ajouté. Le mélange est porté à reflux pendant 2 heures, puis refroidi. Après un traitement usuel et chromatographie sur gel de silice, le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune ($m = 14,1$ g ; $R = 77\%$).

e) (E)-7-(4-Bromo-thiophen-2-yl)-3-éthyl-non-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 6(k), par réaction de 14,1 g (44,4 mmol) de (E)-5-(4-bromo-thiophen-2-yl)-hept-4-enoate d'éthyle avec 60 ml (180 mmol) de bromure d'éthylmagnesium 3,0 M. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune ($m = 12,8$ mg ; $R = 87\%$).

f) [(E)-5-(4-Bromo-thiophen-2-yl)-1,1-diéthyl-hept-4-enoxy]-triéthyl-silane

55 11,8 g (35,6 mmol) de (E)-7-(4-bromo-thiophen-2-yl)-3-éthyl-non-6-en-3-ol sont dissous dans 150 ml de dichlorométhane. 130 mg (1,1 mmol) de diméthylaminopyridine et 14,9 ml (107 mmol) de triéthylamine sont ajoutés. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C, et 12,1 ml (53,4 mmol) de triéthylsilyltrifluorométhanesulfonate sont additionnés goutte à goutte. Le milieu est ramené à température ambiante et agité 15 minutes puis versé dans 150 ml d'eau et extrait avec du dichlorométhane. Après chromatographie sur gel de silice (éluant heptane), le produit

désiré est obtenu sous forme d'huile incolore ($m = 15 \text{ g}$; $R = 100\%$).

g) 5-((E)-1,5-Diéthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophene-3-carbaldehyde

5 11 g (24,7 mmol) de [(E)-5-(4-bromo-thiophen-2-yl)-1,1-diéthyl-hept-4-enyloxy]-triéthyl-silane sont dissous dans 100 ml de THF anhydre et le mélange est refroidi à -78°C. 10,9 ml (27 mmol) de butyllithium 2,5 M sont additionnés lentement, et le mélange agité 15 minutes. Alors 2,1 ml (27 mmol) de diméthylformamide sont additionnés, et le milieu est agité pendant 30 minutes puis versé dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium. Après extraction avec de l'acétate d'éthyle et chromatographie sur gel de silice (éluant heptane 9 - acétate d'éthyle 1), le produit est obtenu sous forme d'huile incolore ($m = 4 \text{ g}$; $R = 41\%$).

10 h) [5-((E)-1,5-Diéthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-3-yl]-méthanol

15 4 g (9,9 mmol) de 5-((E)-1,5-diéthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophene-3-carbaldehyde sont dissous dans 50 ml de THF et 50 ml de méthanol. 1 g (26 mmol) de borohydrure de sodium sont ajoutés par portions. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure, puis versé dans 100 ml d'eau. Après purification par chromatographie sur gel de silice, le produit désiré est obtenu sous forme d'huile incolore ($m = 4 \text{ g}$; $R = 100\%$).

20 i) 4-[5-((E)-1,5-Diéthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-3-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle

25 3,9 g (9,8 mmol) de [5-((E)-1,5-diéthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-3-yl]-méthanol sont dissous dans 100 ml de dichlorométhane et le mélange est refroidi à 0°C. 2 ml (15 mmol) de triéthylamine sont additionnés, suivis de 840 μL (10,7 mmol) de chlorure de méthanesulfonyle. Après 30 minutes d'agitation, le milieu est traité avec une solution de chlorure d'ammonium. Le résidu brut obtenu est ensuite dissous dans 100 ml de 2-butanone. A cette solution sont ajoutés: 100 mg (0,7 mmol) d'iodure de sodium, 1,6 g (11,6 mmol) de carbonate de potassium et 2 g (10 mmol) de 4-hydroxyphthalate de diméthyle. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 15 heures, puis refroidi et filtré sur Célite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant Heptane 93 - acétate d'éthyle 7). Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile incolore ($m = 1,7 \text{ g}$; $R = 30\%$).

30 j) 4-[5-((E)-1,5-Diéthyl-5-hydroxy-hept-1-enyl)-thiophen-3-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle

35 1,7 g (2,9 mmol) de 4-[5-((E)-1,5-diéthyl-5-triéthylsilyloxy-hept-1-enyl)-thiophen-3-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle sont dissous dans 50 ml de THF anhydre. 3,5 ml (3,5 mmol) de fluorure de tetrabutylammonium (1,0 M dans le THF) sont additionnés et le milieu est agité à 60°C pendant 3 heures. Après traitement usuel et purification sur gel de silice (éluant heptane 70 - acétate d'éthyle 30), le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune ($m = 710 \text{ mg}$; $R = 51\%$).

40 k) (E)-7-[4-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

45 480 mg (1,1 mmol) de 4-[5-((E)-1,5-diéthyl-5-hydroxy-hept-1-enyl)-thiophen-3-ylméthoxy]-phthalate de diméthyle sont dissous dans 10 ml d'éther éthylique. Cette solution est ajoutée à une suspension de 130 mg (3,4 mmol) d'hydrure double de lithium et d'aluminium, et le milieu réactionnel est agité pendant 15 minutes. Le milieu réactionnel est alors traité par addition successive de 130 μL d'eau, 130 μL de soude 15% et 400 μL d'eau. Après filtration et chromatographie sur gel de silice (éluant heptane 2 - acétate d'éthyle 8), le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs (PF 63-64°C ; $m = 380 \text{ mg}$; $R = 90\%$).

50 **RMN ^1H (DMSO):** 0,63 (t, 6H, $J = 7,5 \text{ Hz}$); 0,87 (t, 3H, $J = 7,4 \text{ Hz}$); 1,16-1,24 (m, 6H); 1,90-2,00 (m, 2H); 2,26 (q, 2H, $J = 7,4 \text{ Hz}$); 3,76 (s, 1H); 4,27 (d, 2H, $J = 5,3 \text{ Hz}$); 4,36 (d, 2H, $J = 5,3 \text{ Hz}$); 4,77 (t, 1H, $J = 5,3 \text{ Hz}$); 4,94 (t, 1H, $J = 5,3 \text{ Hz}$); 5,03 (s, 2H); 5,62 (t, 1H, $J = 7,3 \text{ Hz}$); 6,67-6,76 (m, 2H); 6,88 (d, 2H, $J = 2,5 \text{ Hz}$); 7,12 (d, 1H, $J = 13,8 \text{ Hz}$).

EXEMPLE 10

(E)-7-[4-(2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényl)-éthyl]-thiophen-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

[0060]

a) 2-(4-Bromo-thiophen-2-yl)-2-éthyl-[1,3]dioxolane

55 10,5 g (48 mmol) de 1-(4-bromo-thiophen-2-yl)-propan-1-one (décrit à l'exemple 9(b)) sont dissous dans 150 ml de toluène. 13,4 ml (239 mmol) d'éthylène glycol et 450 mg (2,4 mmol) d'acide para-toluènesulfonique sont ajoutés. Le montage est équipé d'un appareil de distillation de type Dean-Stark, et le milieu réactionnel est chauffé à 130°C. Après 24 heures à reflux, le mélange est traité avec une solution de bicarbonate de sodium, et extraite avec de l'acétate d'éthyle. Le produit brut obtenu est le produit désiré ($m = 12,2 \text{ g}$; $R = 100\%$).

EP 1 235 824 B1

b) 2-(2-Ethyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophene-4-carbaldehyde

De manière analogue à l'exemple 9(g), par réaction de 12 g (45,6 mmol) de 2-(4-bromo-thiophen-2-yl)-2-éthyl-[1,3]dioxolane avec 20 ml (50 mmol) de butyllithium 2,5 M et 3,9 ml (50 mmol) de diméthylformamide. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune (m = 4,6 g, R = 48%).

5

c) 4-[(E)-2-[2-(2-Ethyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-4-yl]-vinyl]-phthalate de diméthyle

De manière analogue à l'exemple 8(a), par réaction de 4,6 g (21,6 mmol) de 2-(2-éthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophene-4-carbaldehyde avec 8,9 g (26 mmol) de 4-(diéthoxyphosphorylméthyl)-phthalate de diméthyle et 2,9 g (26 mmol) de *tert*-butylate de potassium. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune (m = 7 g ; R = 87%).

10

d) 4-[2-[2-(2-Ethyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-4-yl]-éthyl]-phthalate de diméthyle

De manière analogue à l'exemple 8(b) par réaction de 7 g (19 mmol) de 4-[(E)-2-[2-(2-éthyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-thiophen-3-yl]-vinyl]-phthalate de diméthyle avec 7 g de palladium sur charbon 5%, le produit désiré est obtenu sous forme d'huile incolore (m = 6,7 g ; R = 95%).

15

e) (4-[2-(2-Ethyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-4-yl]-éthyl)-2-hydroxyméthyl-phényle-méthanol

De manière analogue à l'exemple 6(f) par réaction de 6,7 g (18 mmol) de 4-[2-(2-éthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-4-yl]-éthyl]-phthalate de diméthyle avec 1,6 g (43 mmol) d'hydrure double de lithium et d'aluminium. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile incolore (m = 5,3 g ; R = 85%).

20

f) 1-[4-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényle)-éthyl]-thiophen-2-yl]-propan-1-one

De manière analogue à l'exemple 6(g) par réaction de 5,3 g (15 mmol) de (4-[2-(2-éthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-thiophen-4-yl]-éthyl)-2-hydroxyméthyl-phényle-méthanol avec une solution d'acide para-toluène sulfonique dans un mélange acétone - eau. Le produit désiré est obtenu sous forme de poudre blanche (m = 4 g ; R = 86%).

25

g) 1-[4-[2-(3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényle)-éthyl]-thiophen-2-yl]-propan-1-one

De manière analogue à l'exemple 6(h), par réaction de 3,8 g (12 mmol) de 1-[4-[2-(3,4-bis-hydroxyméthyl-phényle)-éthyl]-thiophen-2-yl]-propan-1-one avec 2,1 g (31 mmol) d'imidazole et 4,1 g (27,5 mmol) de *tert*-butyldiméthylchlorosilane. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile incolore (m = 6,8 g ; R = 100%).

30

h) Acide (E)-5-[4-[2-(3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényle)-éthyl]-thiophen-2-yl]-hept-4-enoïque

De manière analogue à l'exemple 6(i), par réaction de 3 g (5,6 mmol) de 1-[4-[2-(3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényle)-éthyl]-thiophen-2-yl]-propan-1-one avec 3,6 g (8,4 mmol) de bromure de (3-carboxypropyl)-triphenylphosphonium et 1,9 g (17 mmol) de *tert*-butylate de potassium. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune (m = 1,7 g, R = 50%).

35

i) (E)-5-[4-[2-(3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényle)-éthyl]-thiophen-2-yl]-hept-4-enoate de méthyle

De manière analogue à l'exemple 6(j), par réaction de 1,6 g (2,6 mmol) d'acide (E)-5-[4-[2-(3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényle)-éthyl]-thiophen-2-yl]-hept-4-enoïque avec 400 mg (2,9 mmol) de carbonate de potassium et 810 µL (13 mmol) d'iodure de méthyle. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune (m = 1,4 g ; R = 86%).

40

j) (E)-7-[4-[2-(3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényle)-éthyl]-thiophen-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 6(k), par réaction de 1,4 g (2,3 mmol) de (E)-5-[4-[2-(3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényle)-éthyl]-thiophen-2-yl]-hept-4-enoate de méthyle avec 3 ml (9 mmol) de bromure d'éthylmagnesium 3,0 M. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile incolore (m = 1 g, R = 69%).

45

k) (E)-7-[4-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényle)-éthyl]-thiophen-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 6(l), par réaction de 1 g (1,55 mmol) de (E)-7-[4-[2-(3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phényle)-éthyl]-thiophen-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol avec 3,7 ml (3,7 mmol) d'une solution de fluorure de tetrabutylammonium 1,0 M. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs (PF 85-86°C ; m = 580 mg ; R = 90%).

50

RMN ¹H (DMSO): 0,89 (t, 6H, J = 7,6 Hz); 1,12 (t, 3H, J = 7,4 Hz); 1,42-1,51 (m, 6H); 2,15-2,24 (m, 2H); 2,50 (q, 2H, J = 7,4 Hz); 2,96-3,01 (m, 2H); 3,08-3,14 (m, 2H); 4,00 (s, 1H); 4,58-4,62 (m, 4H); 5,11 (t, 1H, J = 4,7 Hz); 5,15 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 5,79 (t, 1H, J = 7,4 Hz); 6,81 (d, 1H, J = 3,5 Hz); 6,90 (d, 1H, J = 3,5 Hz); 7,20 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,35-7,38 (m, 2H).

EXEMPLE 11(E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-3-yl]-3-éthyl-4,4-diméthyl-non-6-en-3-ol

5 [0061]

a) (3-Bromo-thiophen-5-yl)-méthanol

De manière analogue à l'exemple 9(h), par réaction de 20,5 g (107 mmol) de 3-bromothiophène-3-carboxaldehyde avec 4 g (110 mmol) de borohydrure de sodium. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune (m = 20 g ; R = 100%).

b) 3-(3-Bromo-thiophen-5-ylméthoxy)-phthalate de diméthyle

De manière analogue à l'exemple 9(i), par réaction de 20g (103 mmol) de (3-bromo-thiophen-5-yl)-méthanol avec 21,6 ml (155 mmol) de triéthylamine et 8,8 ml (114 mmol) de chlorure de méthanesulfonyle, puis 500 mg (3,5 mmol) d'iodure de sodium, 14,3 g (103 mmol) de carbonate de potassium et 21,7 g (103 mmol) de 4-hydroxy-phthalate de diméthyle. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux orangés (PF 65°C ; m = 27 g ; R = 74%).

c) [5-(3-Bromo-thiophen-5-ylméthoxy)-2-hydroxyméthyl-phényl]-méthanol

27 g (76 mmol) de 4-(3-bromo-thiophen-5-ylméthoxy)-phthalate de diméthyle sont dissous dans 200 ml de THF anhydre. Cette solution est additionnée goutte à goutte à une suspension de 4 g (183 mmol) de borohydrure de lithium dans 50 ml de THF. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 24h, puis refroidi et versé sur 200 g de glace. Après extraction avec de l'éther puis chromatographie sur colonne de silice (éluant 5 heptane - 5 acétate d'éthyle), le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune (m = 22,1 g ; R = 88%).

d) 5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-3-bromo-thiophene

De manière analogue à l'exemple 6(h), par réaction de 22 g (67 mmol) [5-(3-bromo-thiophen-5-ylméthoxy)-2-hydroxyméthyl-phényl]-méthanol avec 11,4 g (167 mmol) d'imidazole et 22 g (147 mmol) de *tert*-butyldiméthyl-chlorosilane. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile incolore (m = 34 g, R = 91%).

e) 5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophene-3-carbaldehyde

De manière analogue à l'exemple 9(g), par réaction de 34 g (61 mmol) de 5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-3-bromo-thiophene avec 27 ml (67 mmol) de butyllithium 2,5 M et 5,2 ml (67 mmol) de diméthylformamide. Le produit brut obtenu (33,8 g ; R = 99%) est sous forme d'huile marron.

f) 1-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-propan-1-ol

De manière analogue à l'exemple 9(a), par réaction de 33 g (65 mmol) de 5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophene-3-carbaldehyde avec 44 ml (130 mmol) de bromure d'éthylmagnesium. Le produit est obtenu sous forme d'huile jaune (m = 28,4 g ; R = 88%).

g) 1-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-propan-1-one

De manière analogue à l'exemple 9(b), par réaction de 28 g (52 mmol) de 1-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-propan-1-ol avec 45 g (520 mmol) de dioxyde de manganèse. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile orange (m = 26 g ; R = 93%).

h) Acide (E)-5-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-hept-4-enoïque

De manière analogue à l'exemple 6(i), par réaction de 10 g (18,7 mmol) 1-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-propan-1-one avec 12 g (28 mmol) de bromure de (3-carboxy-propyl)-triphenylphosphonium et 6,3 g (56 mmol) de *tert*-butylate de potassium. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile brune (m = 5,4 g ; R = 48%).

i) (E)-5-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-hept-4-enoate de méthyle

De manière analogue à l'exemple 6(j), par réaction de 5,4 g (8,9 mmol) d'acide (E)-5-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-hept-4-enoïque avec 1,3 g (9,4 mmol) de carbonate de potassium et 2,7 ml (44 mmol) d'iodure de méthyle. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile incolore (m = 3 g ; R = 54%).

j) (E)-5-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-2,2-diméthyl-hept-

4-enoate de méthyle

1,3 g (2,1 mmol) de (E)-5-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-hept-4-enoate de méthyle sont dissous dans 20 ml de THF. Cette solution est additionnée à une solution de 3,2 mmol de diisopropylamidure de lithium dans 10 ml de THF, à -78°C. Après 10 minutes, 390 µL (6,2 mmol) d'iodure de méthyle sont additionnés, et le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis agité 12 h. Après le traitement usuel, le résidu brut obtenu est soumis une seconde fois aux mêmes conditions opératoires. Après chromatographie sur gel de silice (éluant heptane 97 - acétate d'éthyle 3), le produit désiré est obtenu sous forme d'huile incolore (m = 680 mg ; R = 50 %).

10 k) (E)-7-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-3-éthyl-4,4-diméthyl-non-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 6(k), par réaction de 670 mg (1 mmol) de (E)-5-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-2,2-diméthyl-hept-4-enoate de méthyle avec 1,4 ml (4,2 mmol) de bromure d'éthylmagnesium. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile incolore (m = 310 mg ; R = 44%).

15 l) (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-3-yl]-3-éthyl-4,4-diméthyl-non-6-en-3-ol

De Manière analogue à l'exemple 6(1), par réaction de 310 mg (0,46 mmol) de (E)-7-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-3-éthyl-4,4-diméthyl-non-6-en-3-ol avec 1,1 ml (1,1 mmol) de bromure de tetrabutylammonium 1,0 M. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile incolore (m = 200 mg ; R = 98%).

20 RMN ^1H (CDCl₃): 0,93-1,08 (m, 12H); 1,22 (t, 3H, J = 8,6 Hz); 1,62 (q, 4H, J = 8,5 Hz); 2,29 (d, 2H, J = 9,6 Hz); 2,48 (q, 2H, J = 8,6 Hz); 4,71 (s, 2H); 4,73 (s, 2H); 5,20 (s, 2H); 5,94 (t, 1H, J = 9,6 Hz); 6,90-6,95 (m, 1H); 7,04 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 7,09 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 7,22-7,31 (m, 2H).

25

EXAMPLE 12(E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-3-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

30 [0062]

a) (E)-7-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 6(k), par réaction de 1 g (1,6 mmol) de (E)-5-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-hept-4-enoate de méthyle (décris à l'exemple 11(i)) avec 2,1 ml (6,3 mmol) de bromure d'éthylmagnesium 3,0 M. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile incolore (m = 1 g ; R = 96%).

b) (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-3-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol

De manière analogue à l'exemple 6(1), par réaction de 1 g (1,5 mmol) de (E)-7-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol avec 3,7 ml (3,7 mmol) de bromure de tetrabutylammonium 1,0 M. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs (PF = 73-74°C ; m = 480 mg ; R = 74%).

40 RMN ^1H (DMSO): 0,65 (t, 6H, J = 7,6 Hz); 0,84 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 1,18-1,28 (m, 6H); 1,91-2,00 (m, 2H); 2,25 (q, 2H, J = 7,4 Hz); 3,76 (s, 1H); 4,28 (d, 2H, J = 4,9 Hz); 4,37 (d, 2H, J = 4,9 Hz); 4,79 (t, 1H, J = 5,0 Hz); 4,96 (t, 1H, J = 5,0 Hz); 5,06 (s, 2H); 5,67 (t, 1H, J = 7,3 Hz); 6,69-6,74 (m, 1H); 6,90 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,17-7,20 (m, 2H).

EXAMPLE 13

50 (3E,5E)-6-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-2-yl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluorométhyl-octa-3,5-dien-2-ol

55 [0063]

a) 2-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-5-((E)-4,4-dibromo-1-éthyl-buta-1,3-dienyl)-thiophene

770 mg (11,7 mmol) de zinc, 3,09 g (11,7 mmol) de triphénylphosphine, 3,9 g (11,7 mmol) de tetrabromure de carbone sont agités pendant 30 minutes à température ambiante dans 150 ml de dichlorométhane. Une solution

de 3,3 g (5,9 mmol) de (E)-3-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl]-pent-2-enal (décrit à l'exemple 7(c)) dans 30 ml de dichlorométhane est alors additionnée goutte à goutte. Après 1h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est traité avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. Après purification sur gel de silice (éluant heptane 95 - acétate d'éthyle 5), le produit désiré est obtenu sous forme d'huile brune (m = 3,9 g ; R = 93 %).

b) 2-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-5-((E)-1-éthyl-but-1-en-3-ynyl)-thiophene
3,9 g (5,4 mmol) de 2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-5-((E)-4,4-dibromo-1-éthyl-buta-1,3-dienyl)-thiophene est dissous dans 100 ml de THF, et le mélange est refroidi à -78°C. 4,4 ml (11 mmol) de butyllithium 2,5 M sont ajoutés lentement, et le milieu réactionnel est agité à la même température pendant 1 heure. Après traitement usuel et chromatographie sur gel de silice (éluant heptane 96 - acétate d'éthyle 4), le produit désiré est obtenu sous forme d'huile brune.

c) (E)-6-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluorométhyl-oct-5-en-3-yn-2-ol
1,7 g (3 mmol) de 2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-5-((E)-1-éthyl-but-1-en-3-ynyl)-thiophene sont dissous dans 50 ml de THF, et le mélange est refroidi à -78°C. 1,3 ml (3,3 mmol) de butyllithium 2,5 M sont alors additionnés. Après 15 minutes d'agitation à la même température, un léger flux d'hexafluoroacétone (gaz) est introduit dans le milieu réactionnel. Après 20 minutes de réaction à -78°C, le flux de gaz est interrompu, et le milieu réactionnel traité de la manière usuelle. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune (1 g).

d) (3E,5E)-6-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluorométhyl-octa-3,5-dien-2-ol
1 g (1,3 mmol) de (E)-6-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluorométhyl-oct-5-en-3-yn-2-ol est dissous dans 10 ml de THF puis additionné à une suspension de 160 mg (4,2 mmol) d'hydrure double de lithium et d'aluminium 450 mg (8,4 mmol) de méthoxyde de sodium dans 20 ml de THF. Après 2 heures d'agitation à reflux, le milieu est refroidi, puis traité par 200 µL d'eau, 200 µL de soude 15% et 600 µL d'eau. Après filtration, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant heptane 95 - acétate d'éthyle 5). Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune (210 mg).

e) (3E,5E)-6-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-2-yl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluorométhyl-octa-3,5-dien-2-ol
De manière analogue à l'exemple 6(1), par réaction de 200 mg de (3E,5E)-6-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-2-yl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluorométhyl-octa-3,5-dien-2-ol avec 700 µL (0,7 mmol) de bromure de tetrabutylammonium 1,0 M. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs (PF= 113-114°C ; m = 70 mg).

40 RMN ¹H (DMSO): 1,12 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 2,71 (q, 2H, J = 7,5 Hz); 4,48 (d, 2H, J = 5,1 Hz); 4,57 (d, 2H, J = 5,1 Hz); 4,99 (t, 1H, J = 5,1 Hz); 5,15 (t, 1H, J = 5,1 Hz); 5,29 (s, 2H); 5,53 (d, 1H, J = 11,6 Hz); 6,89-7,04 (m, 2H); 7,10-7,35 (m, 5H); 8,50 (s, 1H).

EXAMPLE 14

(4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-thiophen-3-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol

45 [0064]

a) (E)-3-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-pent-2-enoate d'éthyle
De manière analogue à l'exemple 7(a) par réaction de 6 g (11,2 mmol) de 1-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-propan-1-one (préparé à l'exemple 11 (g)) avec 4,4 ml (22,4 mmol) de phosphonoacétate de triéthyle et 0,9 g (22,4 mmol) d'hydrure de sodium. Le produit désiré est séparé de son isomère Z et obtenu sous forme d'huile incolore (m = 5,3 g ; R = 78%).

b) (E)-3-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-pent-2-en-1-ol

De manière analogue à l'exemple 7(b) par réaction de 2,3 g (3,8 mmol) de (E)-3-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-pent-2-enoate d'éthyle avec 180 mg (4,7 mmol) d'hydrure double de lithium et d'aluminium. Le produit désiré (m = 2,1 g ; R = 100 %) est obtenu sous forme d'huile incolore.

c) (E)-3-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-pent-2-enal

De manière analogue à l'exemple 7(c) par réaction de 2,1 g (3,7 mmol) de (E)-3-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-pent-2-en-1-ol avec 4,9 g (56 mmol) de dioxyde de manganèse. Le produit brut (1,8 g) est l'aldéhyde attendu, obtenu avec un rendement de 86%.

5

d) (2E,4E)-5-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-hepta-2,4-dienoate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 7(a), par réaction de 1,8 g (3,2 mmol) de (E)-3-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-pent-2-enal avec 0,96 ml (4,8 mmol) de phosphonoacétate de triéthyle. Un isomère unique est obtenu: (2E,4E)-5-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-hepta-2,4-dienoate d'éthyle est isolé sous forme d'huile jaune (m = 2 g ; R = 100%).

10

e) (4E,6E)-7-[5-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol

De manière analogue à l'exemple 7(e) par réaction de 1,6 g (2,5 mmol) de (2E,4E)-5-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-hepta-2,4-dienoate d'éthyle avec 17 mL d'une solution d'éthyl lithium (1,5 M). Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune (m = 160 mg, R = 10%).

15

f) (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-3-yl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol

De manière analogue à l'exemple 7(f) par réaction de 155 mg (0,24 mmol) de (4E,6E)-7-[5-[3,4-bis-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-phénoxyméthyl]-thiophen-3-yl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol avec 0,58 ml (0,58 mmol) d'une solution 1 M de fluorure de tetrabutylammonium. (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phénoxyméthyl)-thiophen-3-yl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol est obtenu sous forme d'huile jaune (m = 80 mg ; R = 80%).

20

RMN ^1H (DMSO): 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 6H); 1,08 (t, J = 7,6 Hz, 3H); 1,50 (q, J = 7,5 Hz, 4H); 2,54-2,60 (m, 2H); 4,33 (s, 1H); 4,48 (d, J = 5 Hz, 2H); 4,57 (d, J = 5 Hz, 2H); 4,98 (t, J = 5 Hz, 1H); 5,15 (t, J = 5 Hz, 1H); 5,27 (s, 2H); 5,80-5,84 (m, 1H); 6,55-6,59 (m, 2H); 6,91 (dd, J₁ = 2,6 Hz, J₂ = 8,3 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,49 (s, 2H).

25

EXEMPLE 15

30

(4E,6E)-7-[4-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol**[0065]**

35

a) (E)-3-(4-[2-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl]-thiophen-2-yl)-pent-2-enoate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 7(a) par réaction de 3,6 g (6,7 mmol) de (E)-1-(4-[2-(3,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl)-éthyl]-thiophen-2-yl)-propan-1-one (préparé à l'exemple 10(g)) avec 2,7 mL (13,5 mmol) de phosphonoacétate de triéthyle et 540 mg (13,5 mmol) d'hydrure de sodium. Le produit désiré est séparé de son isomère Z et obtenu sous forme d'huile incolore (m = 3,5 g ; R = 86%).

40

b) (E)-3-(4-[2-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl]-thiophen-2-yl)-pent-2-en-1-ol

De manière analogue à l'exemple 7(b) par réaction de 2,3 g (3,8 mmol) de (E)-3-(4-[2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl]-thiophen-2-yl)-pent-2-enoate d'éthyle avec 180 mg (4,7 mmol) d'hydrure double de lithium et d'aluminium. Le produit désiré (m = 2,1 g ; R = 100 %) est obtenu sous forme d'huile incolore.

45

c) (E)-3-(4-[2-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl]-thiophen-2-yl)-pent-2-enal

De manière analogue à l'exemple 7(c) par réaction de 2,0 g (3,6 mmol) de (E)-3-(4-[2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl]-thiophen-2-yl)-pent-2-en-1-ol avec 4,9 g (56 mmol) de dioxyde de manganèse. Le produit brut (2,0 g) est l'aldéhyde attendu, obtenu avec un rendement quantitatif.

50

d) (2E,4E)-5-(4-[2-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl]-thiophen-2-yl)-hepta-2,4-dienoate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 7(d), par réaction de 2 g (3,6 mmol) de (E)-3-(4-[2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl]-thiophen-2-yl)-pent-2-enal avec 1,1 mL (5,4 mmol) de phosphonoacétate de triéthyle. Un isomère unique est obtenu: (2E,4E)-5-(4-[2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl]-thiophen-2-yl)-hepta-2,4-dienoate d'éthyle est isolé sous forme d'huile jaune (m = 1,9 g ; R = 85%).

55

e) (4E,6E)-7-(4-[2-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-ethyl]-thiophen-2-yl)-3-ethyl-nona-

EP 1 235 824 B1

4,6-dien-3-ol

De manière analogue à l'exemple 7(e) par réaction de 1,9 g (3 mmol) de (2E,4E)-5-(4-[2-[3,4-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)methyl]-phényl]-éthyl)-thiophén-2-yl)-hepta-2,4-dienoate d'éthyle avec 20 mL d'une solution d'éthyl lithium (1,5 M). Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile jaune ($m = 448$ mg, $R = 24\%$).

5 f) (4E,6E)-7-[4-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol

De manière analogue à l'exemple 7(f) par réaction de 440 mg (0,68 mmol) de (4E,6E)-7-[4-[2-[3,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)methyl]-phényl]-éthyl]-thiophén-2-yl)-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol avec 1,5 mL (1,5 mmol) d'une solution 1 M de fluorure de tetrabutylammonium. (4E,6E)-7-[4-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol est obtenu sous forme d'huile jaune ($m = 200$ mg ; $R = 71\%$).

10 **RMN 1H** (DMSO): 0,57 (*t*, $J = 7,5$ Hz, 6H); 0,88 (*t*, $J = 7,6$ Hz, 3H); 1,24 (*q*, $J = 7,5$ Hz, 6H); 2,29-2,34 (*m*, 2H); 2,66-2,72 (*m*, 2H); 2,79-2,85 (*m*, 2H); 4,07 (*s*, 1H); 4,27-4,31 (*m*, 4H); 4,79 (*t*, $J = 5$ Hz, 1H); 4,83 (*t*, $J = 5$ Hz, 1H); 5,54 (*d*, $J = 14,7$ Hz, 1H); 6,13 (*d*, $J = 11,1$ Hz, 1H); 6,28 (*dd*, $J_1 = 11,1$ Hz, $J_2 = 14,7$ Hz, 1H); 6,54 (*d*, $J = 3,6$ Hz, 1H); 6,72 (*d*, $J = 3,6$ Hz, 1H); 6,88 (*dd*, $J_1 = 1,4$ Hz, $J_2 = 6,3$ Hz, 1H); 7,05-7,07 (*m*, 2H)..

EXEMPLE 16 : EXEMPLES DE FORMULATION

1) VOIE ORALE

[0066]

(a) On prépare la composition suivante sous la forme d'un comprimé de 0,2 g

Composé de l'exemple 1	0,005 g
Amidon préglatinisé	0,065 g
Cellulose microcristalline	0,075 g
Lactose	0,050 g
Stéarate de magnésium	0,005 g

25 Pour le traitement de l'ichtyose, on administre à un individu adulte 1 à 3 comprimés par jour pendant 1 à 12 mois selon la gravité du cas traité.

30 (b) On prépare une suspension buvable, destinée à être conditionnée en ampoules de 5 ml

Composé de l'exemple 2	0,050 mg
Glycérine	0,500 g
Sorbitol à 70 %	0,500 g
Saccharinate de sodium	0,010 g
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,040 g
Arôme q.s.	
Eau purifiée q.s.p.	5 ml

35 Pour le traitement de l'acné, on administre à un individu adulte 1 ampoule par jour pendant 1 à 12 mois selon la gravité du cas traité.

40 (c) On prépare la formulation suivante destinée à être conditionnée en gélules :

Composé de l'exemple 4	0,0001 mg
Amidon de maïs	0,060 g
Lactose q.s.p.	0,300 g

45 Les gélules utilisées sont constituées de gélatine, d'oxyde de titane et d'un conservateur.

50 Dans le traitement du psoriasis, on administre à un individu adulte, 1 gélule par jour pendant 1 à 12 mois.

55 (d) On prépare la formulation suivante destinée à être conditionnée en gélules :

EP 1 235 824 B1

5	Composé de l'exemple 5	0,02 mg
	Cyclosporine	0,050 g
	Amidon de maïs	0,060 g
	Lactose q.s.p.	0,300 g

Les gélules utilisées sont constituées de gélatine, d'oxyde de titane et d'un conservateur.

Dans le traitement du psoriasis, on administre à un individu adulte, 1 gélule par jour pendant 1 à 12 mois.

10 2) VOIE TOPIQUE

[0067]

15 (a) On prépare la crème Eau-dans l'Huile non ionique suivante :

Composé de l'exemple 10	0,100 g
Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles raffinés, vendu par la Société BDF sous la dénomination "Eucérine anhydre"	39,900 g
20 Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
Eau déminéralisée stérile q.s.p.	100,000 g

25 Cette crème est appliquée sur une peau psoriatique 1 à 2 fois par jour pendant 1 à 12 mois.

(b) On prépare un gel en réalisant la formulation suivante :

Composé de l'exemple 15	0,001 g
Erythromycine base	4,000 g
Butylhydroxytoluène	0,050 g
Hydroxypropylcellulose vendue par la société Hercules sous le nom de "KLUCEL HF"	2,000 g
Ethanol (à 95°) q.s.p.	100,000 g

35 Ce gel est appliqué sur une peau atteinte de dermatose ou une peau acnéique 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines selon la gravité du cas traité.

(c) On prépare une lotion antiséborrhéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

40 Composé de l'exemple 12	0,030 g
Propylène glycol	5,000 g
Butylhydroxytoluène	0,100 g
Ethanol (à 95°) q.s.p.	100,000 g

45 Cette lotion est appliquée deux fois par jour sur un cuir chevelu séborrhéique et on constate une amélioration significative dans un délai compris entre 2 et 6 semaines.

50 (d) On prépare une composition cosmétique contre les effets néfastes du soleil en procédant au mélange des ingrédients suivants :

55 Composé de l'exemple 8	1,000 g
Benzylidène camphre	4,000 g
Triglycérides d'acides gras	3,1,000 g
Monostéarate de glycérol	6,000 g
Acide stéarique	2,000 g
Alcool cétylique	1,200 g

EP 1 235 824 B1

(suite)

5	Lanoline	4,000 g
	Conservateurs	0,300 g
	Propylène glycol	2,000 g
	Triéthanolamine	0,500 g
	Parfum	0,400 g
	Eau déminéralisée q.s.p.	100,000 g

10 Cette composition est appliquée quotidiennement, elle permet de lutter contre le vieillissement photoinduit.

(e) On prépare la crème Huile dans l'Eau non ionique suivante :

15	Composé de l'exemple 7	0,500 g
	Acide rétinoïque	0,020 g
	Alcool cétylique	4,000 g
	Monostéarate de glycérol	2,500 g
	Stéarate de PEG 50	2,500 g
20	Beurre de Karité	9,200 g
	Propylène glycol	2,000 g
	Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
	Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
25	Eau déminéralisée stérile q.s.p.	100,000 g

Cette crème est appliquée sur une peau psoriatique 1 à 2 fois par jour pendant 30 jours pour traitement d'attaque et indéfiniment pour entretien.

30 (f) On prépare un gel topique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

35	Composé de l'exemple 11	0,050 g
	Ethanol	43,000 g
	α -tocophérol	0,050 g
	Polymère carboxyvinyle vendu sous la dénomination "Carbopol 941" par la société "Goodrich"	0,500 g
	Triéthanolamine en solution aqueuse à 20 % en poids	3,800 g
	Eau 9,300 g	
	Propylène glycol qsp.	100,000 g

40 Ce gel est appliqué dans le traitement de l'acné 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines selon la gravité du cas traité.

45 (g) On prépare une lotion capillaire anti-chute et pour la repousse des cheveux en procédant au mélange des ingrédients suivants :

50	Composé de l'exemple 14	0,05 g
	Composé vendu sous la dénomination "Minoxidil"	1,00 g
	Propylène glycol	20,00g
	Ethanol	34,92 g
	Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400)	40,00 g
	Butylhydroxyanisole	0,01 g
	Butylhydroxytoluène	0,02 g
55	Eau qsp	100,00 g

On applique cette lotion 1 à 2 fois par jour pendant 3 mois sur un cuir chevelu ayant subi une chute de cheveu et indéfiniment pour traitement d'entretien.

EP 1 235 824 B1

(h) On prépare une crème anti-acnéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

5	Composé de l'exemple 5	0,050 g
	Acide rétinoïque	0,010 g
	Mélange de stéarates de glycérol et de polyéthylène glycol (75 moles) vendu sous le nom de "Gelot 64" par la société "GATTEFOSSE"	15,000 g
10	Huile de noyau polyoxyéthylénée à 6 moles d'oxyde M2130 CS" par la société "GATTEFOSSE"	8,000 g
	Perhydroqualène	10,000 g
	Conservateurs	qs
	Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400)	8,000 g
15	Sel disodique de l'acide éthylène-diamine tétracétique	0,050 g
	Eau purifiée qsp	100,000 g

Cette crème est appliquée sur une peau atteinte de dermatose ou une peau acnéique 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines.

(i) On prépare une crème huile dans l'eau en réalisant la formulation suivante :

20	Composé de l'exemple 4	0,020 g
	17-valérate de bétaméthasone	0,050 g
	S-carboxyméthyl cystéine	3,000 g
25	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de "Tween 20" par la société "ATLAS"	1,800 g
30	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Géleol" par la société "GATTEFOSSE"	4,200 g
	Propylène glycol	10,000 g
	Butylhydroxyanisole	0,010 g
	Butylhydroxytoluène	0,020 g
35	Alcool cétostéarylique	6,200 g
	Conservateurs	q.s.
	Perhydroqualène	18,000 g
	Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la société "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
40	Triéthanolamine (99 % en poids)	2,500 g
	Eau q.s.p.	100,000 g

Cette crème est appliquée 2 fois par jour sur une peau atteinte de dermatose inflammatoire pendant 30 jours.

(j) On prépare la crème de type huile dans l'eau suivante :

45	Acide lactique	5,000 g
	Composé de l'exemple 1	0,020 g
50	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de Tween 20" par la société "ATLAS"	1,800 g
55	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Geleol" par la société "GATTEFOSSE"	4,200 g
	Propylène glycol	10,000 g
	Butylhydroxyanisole	0,010 g
	Butylhydroxytoluène	0,020 g

EP 1 235 824 B1

(suite)

5	Alcool cétostéarylque Conservateurs Perhydrosqualène Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la société "DYNAMIT NOBEL" Eau q.s.p.	6,200 g q.s. 18,000 g 4,000 g 100,000 g
---	---	---

10 Cette crème est appliquée 1 fois par jour, elle aide à lutter contre le vieillissement qu'il soit photoinduit ou chronologique.

(k) On prépare l'onguent anhydre suivant :

15	Composé de l'exemple 1 Huile de vaseline butylhydrotoluène vaseline blanche	5,000 g 50,00 g 0,050 g qs 100 g
----	--	---

20 Cet onguent est appliqué 2 fois par jour sur une peau atteinte de dermatose squameuse pendant 30 jours.

3) VOIE INTRALESIONNELLE

25 [0068]

(a) On prépare la composition suivante :

30	Composé de l'exemple 2 Oléate d'éthyle	0,002 g qs 10 g
----	---	--------------------

Dans le traitement du mélanome malin, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

35 (b) On prépare la composition suivante :

Composé de l'exemple 1 Huile d'olive	0,050 g qs 2 g
---	-------------------

40 Dans le traitement du carcinome basocellulaire, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

(c) On prépare la composition suivante :

Composé de l'exemple 3 Huile de sésame	0,1 mg qs 2 g
---	------------------

45 Dans le traitement du carcinome spinocellulaire, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

(d) On prépare la composition suivante :

Composé de l'exemple 4 Benzoate de méthyle	0,001mg qs 10 g
---	--------------------

50 Dans le traitement du carcinome du colon, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de

EP 1 235 824 B1

1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

4) VOIE INTRAVEINEUSE

5 [0069]

(a) On prépare l'émulsion lipidique injectable suivante :

10	Composé de l'exemple 4 Huile de soja Phospholipide d'oeuf Glycérine Eau pour injectable q.s.p.	0,001 mg 10,000 g 1,200 g 2,500 g 100,000 g
----	--	---

15 Dans le traitement du psoriasis, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

(b) On prépare l'émulsion lipidique injectable suivante :

20	Composé de l'exemple 3 Huile de coton Lécithine de soja Sorbitol DL, α -Tocophérol Eau pour injectable q.s.p.	0,010 g 10,000 g 0,750 g 5,000 g 0,100 g 100,000 g
----	---	---

30 Dans le traitement de l'ichtyose, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

(c) On prépare l'émulsion lipidique injectable suivante :

35	Composé de l'exemple 2 Huile de soja Monoglycérides acétylés Pluronic F-1 08 Glycérol Eau pour injectable q.s.p.	0,001 g 15,000 g 10,000 g 1,000 g 2,500 g 100,000 g
----	---	--

40 Dans le traitement de la leucémie, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

(d) On prépare la composition micelle mixte suivante :

45	Composé de l'exemple 2 Lécithine Acide glycocholique Eau pour injectable q.s.p.	0,001 g 16,930 g 8,850 g 100,000 g
----	--	---

50 Dans le traitement du mélanome malin, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

55 (e) On prépare la composition de cyclodextrine suivante :

Composé de l'exemple 1	0,1mg
------------------------	-------

(suite)

βcyclodextrine	0,100 g
Eau pour injectable q.s.p.	10,000 g

5

Dans le traitement du rejet de greffe, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

10

(f) On prépare la composition de cyclodextrine suivante :

Composé de l'exemple 4	0,010 g
2-hydroxypropylβcyclodextrine	0,100 g
Eau pour injectable q.s.p.	10,000 g

15

Dans le traitement du cancer du rein, on injecte la composition à un individu adulte à une fréquence de 1 à 7 fois par semaine pendant 1 à 12 mois.

20

EXAMPLE 17 : Exemple de test d'évaluation de l'activité biologique des composés de l'invention

[0070] L'activité agoniste VDR a été testée sur la lignée cellulaire HeLa, par cotransfection d'un vecteur d'expression du récepteur VDR humain et du plasmide rapporteur p240Hase-CAT qui contient la région - 1399 à +76 du promoteur de la 24-hydroxylase de rat, clonée en amont de la phase codante du gène de la chloramphénicol-acétyl-transférase (CAT). 18 heures après cotransfection, le produit test est ajouté dans le milieu. Après 18 heures de traitement, le dosage de l'activité CAT des lysats cellulaires est effectuée par un test Elisa. Les résultats sont exprimés en pourcentage de l'effet normalement observé avec 10^{-7} M de calcitriol.

[0071] L'activité agoniste a été caractérisée dans ce système de cotransfection, par la détermination de la dose nécessaire pour atteindre 50 % de l'activité maximale du produit (AC50).

25

30

Composé testé	AC 50 (nM)
Exemple 1	192
Exemple 2	267
Exemple 4	294
Exemple 6	61
Exemple 7	17
Exemple 8	29
Exemple 10	23
Exemple 12	655
Exemple 13	78

35

40

45

Revendications

1. Composés; caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :

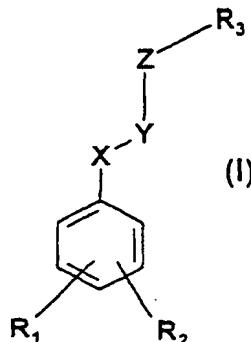
50

55

5

10

15

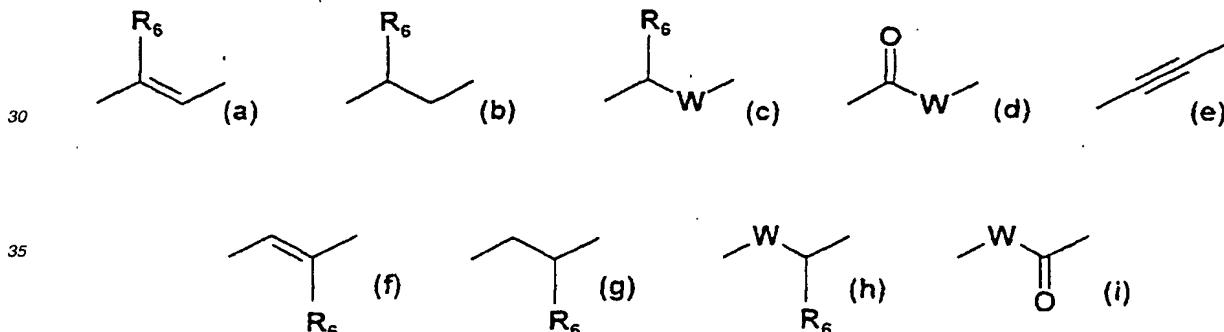


dans laquelle:

20

- R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical CH_3 ou un radical $-(CH_2)_5-OR_4$,
- R_2 représente un radical $-(CH_2)_t-OR_5$,
s, t, R_4 et R_5 ayant les significations données ci-après,
- X-Y représente une liaison choisie parmi les liaisons de formules (a) à (i) suivantes:

25

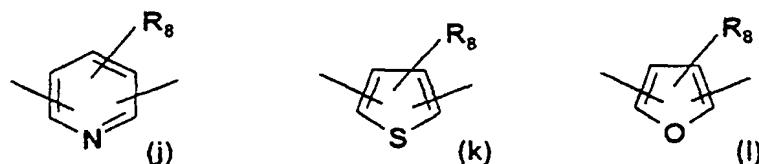


40

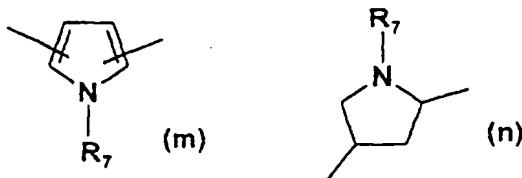
R_6 et W ayant les significations données ci-après,
- Z représente un cycle choisi parmi les cycles de formules (j) à (n) suivantes:

45

50



55



5

10

R_7 et R_8 ayant les significations données ci-après,
 étant entendu que lorsque Z représente les cycles de formules (k) , (l) , ou (m) , alors $X-Y$ ne peut pas représenter une liaison de formule (c) , (d) .

16

- liaison de formule (c), (d),
 - R_3 représente une chaîne alkyle ayant de 4 à 8 atomes de carbone substituée par un ou plusieurs groupements hydroxyle, les groupements hydroxyles pouvant être protégés sous forme d'acétoxy, de méthoxy ou d'éthoxy, de triméthylsilyloxy, de tertiobutyltriméthylsilyloxy, de tétrahydropyranloxy et éventuellement en outre :
 - substituée par un ou plusieurs groupements alkyles inférieurs ou cycloalkyles et/ou
 - substituée par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou
 - substituée par un ou plusieurs groupements CF_3 et/ou
 - dans laquelle un ou plusieurs atomes de carbone de la chaîne sont remplacés par des atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, les atomes d'azote pouvant être éventuellement substitués par des radicaux alkyles inférieurs et/ou
 - dans laquelle une ou plusieurs liaisons simples de la chaîne sont remplacées par une ou plusieurs liaisons doubles et/ou triples,
 - R_3 étant positionné sur le cycle en para ou méta de la liaison X-Y,
 - s et t identiques ou différents étant 1 ou 2,
 - R_4 et R_5 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical acétyle, un radical benzoyle, un radical triméthylsilyle, un radical tertiobutyltriméthylsilyle, ou un radical tétrahydropyranyle,
 - R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,
 - W représente un atome d'oxygène, de soufre ou un radical -NH- pouvant éventuellement être substitué par un radical alkyle inférieur,
 - R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,
 - R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un atome d'halogène,

et les isomères optiques et géométriques desdits composés de formule (I) ainsi que leurs sels .

40 2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils se présentent sous forme de sels d'un acide minéral ou organique, en particulier l'acide chlorhydrique, sulfurique, acétique, fumarique, hémisuccinique, maléique ou mandélique.

3. Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés par le fait que les radicaux alkyles inférieurs sont choisis parmi les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, tertiobutyle et hexyle.

4. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical cycloalkyle correspond à un radical cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle.

50 5. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que l'atome d'halogène correspond à un atome de fluor, de chlore ou de brome.

6. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont pris, seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :

55 (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxy)méthyl]-thiophen-2-yl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol
 (E)-7-[4-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxy)méthyl]-thiophen-2-yl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol
 (E)-7-[2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxy)méthyl]-thiophen-4-yl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol

EP 1 235 824 B1

(E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxyphényle)-pyridin-3-yl]-3-éthyl-oct-6-en-3-ol
 (E)-7-[6-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxyphényle)-pyridin-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol
 (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxyphényle)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol
 (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxyphényle)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol
 (3E,5E)-6-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxyphényle)-thiophen-2-yl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluorométhyl-octa-3,5-dien-2-ol
 (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxyphényle)-thiophen-2-yl]-1,1,1,2,2-pentafluoro-3-pentafluoroethyl-nona-4,6-dien-3-ol
 (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxyphényle)-thiophen-3-yl]-3-éthyl-4,4-diméthyl-non-6-en-3-ol
 (E)-7-[5-(2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényle)-éthyl)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol
 (4E,6E)-7-[5-(2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényle)-éthyl)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol
 (3E,5E)-6-[5-(2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényle)-éthyl)-thiophen-2-yl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluorométhyl-octa-3,5-dien-2-ol
 ((4E,6E)-7-[5-(2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényle)-éthyl)-thiophen-2-yl]-1,1,1,2,2-pentafluoro-3-pentafluoroethyl-nona-4,6-dien-3-ol
 (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzylamino)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol
 (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyl)-methyl-amino]-thiophen-2-yl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol
 (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyl)-propyl-amino]-thiophen-2-yl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol
 (E)-7-[4-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxyphényle)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol
 (4E,6E)-7-[4-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxyphényle)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol
 (3E,5E)-6-[4-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxyphényle)-thiophen-2-yl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluorométhyl-octa-3,5-dien-2-ol
 (E)-7-[4-(2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényle)-éthyl)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol
 (4E,6E)-7-[4-(2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényle)-éthyl)-thiophen-2-yl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol
 (3E,5E)-6-[4-(2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényle)-éthyl)-thiophen-2-yl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluorométhyl-octa-3,5-dien-2-ol
 (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxyphényle)-thiophen-3-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol
 (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxyphényle)-thiophen-3-yl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol
 (3E,5E)-6-[5-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phenoxyphényle)-thiophen-3-yl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluorométhyl-octa-3,5-dien-2-ol
 (E)-7-[5-(2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényle)-éthyl)-thiophen-3-yl]-3-éthyl-non-6-en-3-ol
 (4E,6E)-7-[5-(2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényle)-éthyl)-thiophen-3-yl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol
 (3E,5E)-6-[5-(2-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-phényle)-éthyl)-thiophen-3-yl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluorométhyl-octa-3,5-dien-2-ol.

35 7. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils présentent l'une au moins des, et de préférence toutes les, caractéristiques suivantes :

40 - R_1 représente le radical $-CH_3$ ou $-(CH_2)_sOH$,
 - R_2 représente le radical $-(CH_2)_tOH$,
 - $X-Y$ représente une liaison de formule (b), (c), (h) ou (g),

R_3 est choisi parmi

45 - une chaîne alkyle ou alkényle de 4 à 8 atomes de carbone substituée par au moins un radical hydroxyle et au moins un radical alkyle inférieur,
 - ou une chaîne alkyle ou alkényle de 4 à 8 atomes de carbone substituée par au moins un radical hydroxyle, au moins un radical alkyle inférieur, et au moins un radical CF_3 .

50 8. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la fabrication d'un médicament.

9. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement :

55 - des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération telles que les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou

professionnelle ;

- d'autres types de troubles de la kératinisation, telles que les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal) ;
- 5 - d'autres affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire, avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, et notamment toutes les formes de psoriasis, qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriasique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ;
- 10 - des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodyplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides, le lymphome T, et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires, ainsi que les lésions précancéreuses cutanées telles que les kératoacanthomes ;
- 15 - des autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses immunes telles le lupus érythémateux, les maladies immunes bulleuses ou les maladies du collagène, telle la sclérodermie ;
- des affections dermatologiques ou générales à composante immunologique ;
- des troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple ;
- 20 - des désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V., du vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique, des pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique ;
- des troubles de la cicatrisation ou des vergetures ,
- des affections inflammatoires telles que l'arthrite, des affections d'origine virale au niveau cutané ou général, telle que le syndrome de Kaposi ;
- 25 - des troubles ophthalmologiques, notamment les cornéopathies ;
- des états cancéreux ou précancéreux de cancers présentant ou pouvant être induits par des récepteurs de vitamine D, tels que le cancer du sein, la leucémie, les syndromes myélodysplasiques et les lymphomes, les carcinomes des cellules de l'épithélium malpighien et les cancers gastro-intestinaux, les mélanomes, et l'os-téosarcome ;
- 30 - de l'alopecie de différentes origines, notamment l'alopecie due à la chimiothérapie ou aux rayonnements ;
- des affections immunitaires, telles que les maladies auto-immunes, le diabète sucré de type 1, la sclérose en plaques, le lupus et les affections de type lupus, l'asthme, la glomérulonéphrite ; des dysfonctionnements sélectifs du système immunitaire, telles que le SIDA, du rejet immun ;
- 35 - des affections endocrinianes ;
- des affections **caractérisées par une gestion anormale du calcium intracellulaire, des pathologies dans les- quelles le métabolisme calcique est impliqué, telle que l'ischémie musculaire** ;
- des carences en vitamine D et d'autres affections de l'homéostasie des minéraux dans le plasma et les os, tel que le rachitisme, l'ostéomalacie, l'ostéoporose, notamment dans le cas des femmes monopausées, l'os-téodystrophie rénale, ou les troubles de la fonction parathyroïdienne ;
- 40 - des affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension ainsi que le diabète non-insulino dépendant ,

10. Composition pharmaceutique, **caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7.**

45 11. Composition selon la revendication 10, **caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 7 est comprise entre 0,0001 % et 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.**

12. Composition cosmétique, **caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7.**

50 13. Composition selon la revendication 12, **caractérisée en ce que la concentration en composé(s) est comprise entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport au poids total de la composition.**

14. Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 12 ou 13 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

Patentansprüche

1. Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass sie der folgenden allgemeinen Formel (I) entsprechen:

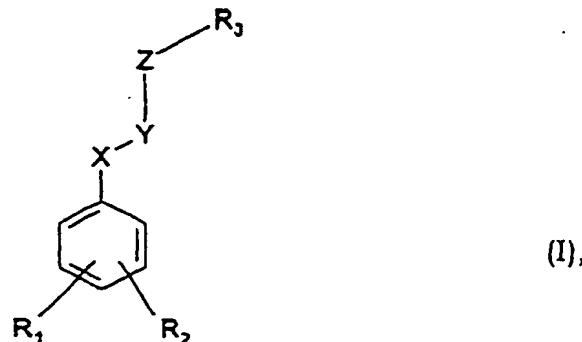
5

10

15

20

25



worin bedeuten:

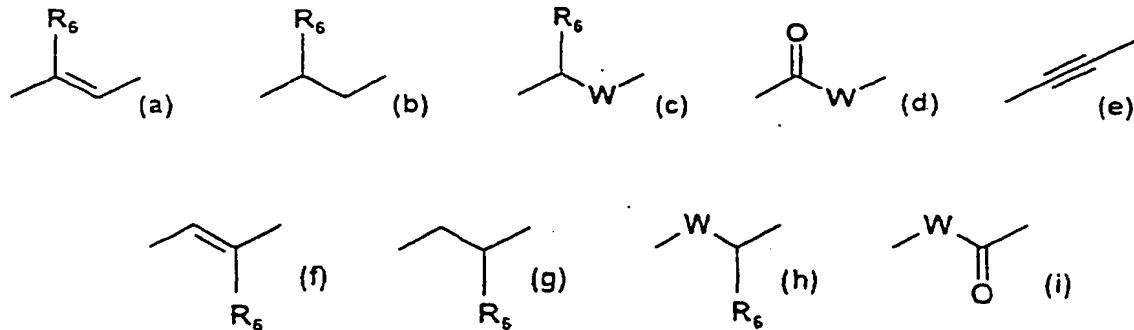
- R_1 ein Wasserstoffatom, die Gruppe $-CH_3$ oder eine Gruppe $-(CH_2)_sOR_4$;
- R_2 eine Gruppe $-(CH_2)_tOR_5$, wobei s, t, R_4 und R_5 die nachstehend angegebenen Bedeutungen aufweisen;
- X-Y eine Verbindungsgruppe, die unter den Verbindungsgruppen der folgenden Formeln (a) bis (i) ausgewählt ist:

30

35

40

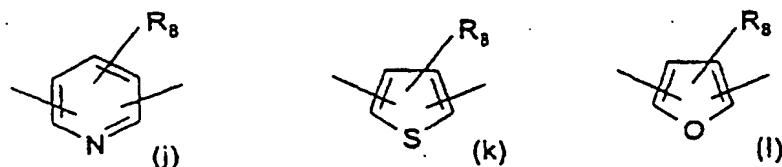
45



- Z einen Ring, der unter den Ringen der folgenden Formeln (j) bis (n) ausgewählt ist:

50

55





10 wobei R₇ und R₈ die nachstehend angegebenen Bedeutungen aufweisen;
mit der Maßgabe, dass X-Y keine Verbindungsgruppe der Formel (c) oder (d) bedeutet, wenn Z ein Ring der Formel (k), (l) oder (m) ist;
mit der Maßgabe, dass X-Y vorzugsweise eine Verbindungsgruppe der Formel (c) oder (d) bedeutet, wenn Z ein Ring der Formel (n) ist;

15 - R₃ eine Alkylgruppe mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, die mit einer oder mehreren Hydroxygruppen substituiert ist, wobei die Hydroxygruppen in Form von Acetoxy, Methoxy, Ethoxy, Trimethylsilyloxy, t-Butyldimethylsilyloxy, Tetrahydropyryloxy geschützt sein können, und gegebenenfalls ferner

20 - substituiert ist mit einer oder mehreren niederen Alkylgruppen oder Cycloalkylgruppen, und/oder

25 - substituiert ist mit einem oder mehreren Halogenatomen, und/oder

30 - substituiert ist mit einer oder mehreren CF₃-Gruppen, und/oder

35 - in dieser Gruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome der Kette durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sind, wobei die Stickstoffatome gegebenenfalls mit niederen Alkylgruppen substituiert sein können, und/oder

- in dieser Gruppe eine oder mehrere Einfachbindungen der Kette durch eine oder mehrere Doppelbindungen und/oder Dreifachbindungen ersetzt sind,

- wobei sich R₃ am Ring in para- oder meta-Stellung zur Verbindungsgruppe X-Y befindet,

- s und t, die gleich oder verschieden sind, 1 oder 2,

- R₄ und R₅, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Acetyl, Benzoyl, Trimethylsilyl, t-Butyldimethylsilyl oder Tetrahydropyryl,

- R₆ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe,

- W ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder die Gruppe - NH-, die gegebenenfalls mit einer niederen Alkylgruppe substituiert sein kann,

- R₇ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe,

- R₈ ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe oder ein Halogenatom,

und die optischen und geometrischen Isomere der Verbindungen der Formel (l) sowie ihre Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie in Form von Salzen mit einer anorganischen oder organischen Säure, insbesondere Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Hemibernsteinsäure, Maleinsäure oder Mandelsäure, vorliegen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** die niederen Alkylgruppen unter Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl und Hexyl ausgewählt sind.

4. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Cycloalkylgruppe Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet.

5. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Halogenatom unter Fluor, Chlor oder Brom ausgewählt ist.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie unter den folgenden Verbindungen oder deren Gemischen ausgewählt sind:

55 - (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-thiophen-2-yl]-3-ethyl-oct-6-en-3-ol,
- (E)-7-[4-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-thiophen-2-yl]-3-ethyl-oct-6-en-3-ol,
- (E)-7-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-thiophen-4-yl]-3-ethyl-oct-6-en-3-ol,
- (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-pyridin-3-yl]-3-ethyl-oct-6-en-3-ol,

EP 1 235 824 B1

- (E)-7-[6-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-pyridin-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (3E,5E)-6-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-thiophen-2-yl]-1,1,1-trifluor-2-trifluormethyl-oct-3,5-dien-2-ol,
- (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-thiophen-2-yl]-1,1,2,2-pentafluor-3-pentafluorethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-thiophen-3-yl]-3-ethyl-4,4-dimethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (E)-7-[5-(2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl)-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (4E,6E)-7-[5-(2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl)-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (3E,5E)-6-[5-(2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl)-thiophen-2-yl]-1,1,1-trifluor-2-trifluormethyl-oct-3,5-dien-2-ol,
- (4E,6E)-7-[5-(2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl)-thiophen-2-yl]-1,1,2,2-pentafluor-3-pentafluorethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzylamino)-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyl)-methyl-amino]-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-benzyl)-propyl-amino]-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (E)-7-[4-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (4E,6E)-7-[4-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (3E,5E)-6-[4-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-thiophen-2-yl]-1,1,1-trifluor-2-trifluormethyl-oct-3,5-dien-2-ol,
- (E)-7-[4-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (4E,6E)-7-[4-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-thiophen-2-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (3E,5E)-6-[4-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-thiophen-2-yl]-1,1,1-trifluor-2-trifluormethyl-oct-3,5-dien-2-ol,
- (E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-thiophen-3-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (4E,6E)-7-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-thiophen-3-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (3E,5E)-6-[5-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-thiophen-3-yl]-1,1,1-trifluor-2-trifluormethyl-oct-3,5-dien-2-ol,
- (E)-7-[5-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-thiophen-3-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (4E,6E)-7-[5-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-thiophen-3-yl]-3-ethyl-nona-4,6-dien-3-ol,
- (3E,5E)-6-[5-[2-(3,4-Bis-hydroxymethyl-phenyl)-ethyl]-thiophen-3-yl]-1,1,1-trifluor-2-trifluormethyl-oct-3,5-dien-2-ol.

35 7. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens eine der folgenden Eigenschaften und vorzugsweise alle folgenden Eigenschaften aufweisen:

- R_1 bedeutet die Gruppe $-\text{CH}_3$ oder $-(\text{CH}_2)_s\text{OH}$;
- R_2 bedeutet die Gruppe $-(\text{CH}_2)_t\text{OH}$;
- X-Y bedeutet eine Verbindungsgruppe der Formel (b), (c), (h) oder (g);
- R_3 ist ausgewählt unter:
 - einer Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, die mit mindestens einer Hydroxygruppe und mindestens einer niederen Alkylgruppe substituiert ist; oder
 - einer Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, die mit mindestens einer Hydroxygruppe, mindestens einer niederen Alkylgruppe und mindestens einer CF_3 -Gruppe substituiert ist.

40 8. Verwendung einer Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche für die Herstellung eines Arzneimittels.

50 9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 für die Herstellung eines Arzneimittels, das für die Behandlung der folgenden Erkrankungen vorgesehen ist:

- zur Behandlung von dermatologischen Erkrankungen, die mit einer Verhorngungsstörung verbunden sind, die auf der Differenzierung und Proliferation beruht, beispielsweise zur Behandlung von Acne vulgaris, Acne comedonica, polymorpher Acne, Acne rosaceae, nodulocystischer Acne, Acne conglobata, Acne senilis, sekundären Akneformen, wie Acne solaris, Acne medikamentosa oder Acne professionalis;
- zur Behandlung von weiteren Arten von Verhorngungsstörungen, wie Ichtyosis, ichtyosisartigen Zuständen, der Darier Krankheit, Palmoplantarkeratosen, Leucoplakien und leucoplakieformen Zuständen und Lichen der

EP 1 235 824 B1

Haut oder der Schleimhäute (buccal);

- zur Behandlung weiterer dermatologischer Erkrankungen mit entzündlicher immunoallergischer Komponente mit oder ohne Proliferationsstörung der Zellen, insbesondere aller Arten von Psoriasis der Haut, der Schleimhäute oder der Nägel, Psoriasis arthropathica, Atopie der Haut wie Ekzemen, Atopie der Atemwege oder Hypertrophie des Zahnfleisches;
- zur Behandlung von Proliferationen der Dermis oder Epidermis, die gutartig oder bösartig und gegebenenfalls viralen Ursprungs sein können, wie Verrucae vulgares, Verrucae planae und Epidermodysplasia verruciformis, Papillomatosis oralis oder florida, T-Lymphomen und Proliferationen, die von UV-Strahlung induziert werden können, insbesondere im Falle von Epithelioma basocellulare und spinocellulare, sowie präkanzerösen Lesionen der Haut, wie Keratoakanthomen;
- zur Behandlung von weiteren dermatologischen Störungen, wie Immundermatosen, beispielsweise Lupus erythematoses, bullösen Immunerkrankungen und Kollagenerkrankungen, wie Sklerodermie;
- zur Behandlung von dermatologischen Störungen oder allgemeinen Störungen mit immunologischer Komponente;
- zur Behandlung von Funktionsstörungen der Talgdrüse, wie Hyperseborrhoe bei Akne oder einfache Seborrhoe;
- zur Behandlung von Hautstörungen, die von einer Exposition gegenüber UV-Strahlung herrühren, lichtinduzierter oder altersbedingter Hautalterung, aktinischen Pigmentierungen und Keratosen oder Pathologien, die mit der altersbedingten oder aktinischen Alterung zusammenhängen;
- zur Behandlung von Störungen der Wundheilung oder Streifen;
- zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, wie Arthritis, Erkrankungen viraler Herkunft der Haut oder allgemeinen Erkrankungen viraler Herkunft, wie des Kaposi-Syndrom;
- zur Behandlung von ophthalmologischen Störungen, insbesondere Corneopathien;
- zur Behandlung von kanzerösen oder präkanzerösen Zuständen, die vorhanden sind oder von Vitamin D-Rezeptoren induziert werden können, wie Brustkrebs, Leukämie, myelodysplastischen Syndromen und Lymphomen, Stachelzellkarzinomen und Magen-Darm-Krebs, Melanomen und Osteosarkom;
- zur Behandlung von Alopezie unterschiedlichen Ursprungs, insbesondere durch Chemotherapie oder Strahlung verursachter Alopezie;
- zur Behandlung von Beeinträchtigungen der Immunfunktion, wie Autoimmunkrankheiten, Diabetes vom Typ 1, multiple Sklerose, Lupus und Erkrankungen vom Lupus-Typ, Asthma, Glomerulonephritis, selektive Funktionsstörungen des Immunsystems, wie AIDS, Immunrejektion;
- zur Behandlung von endokrinen Erkrankungen;
- zur Behandlung von Erkrankungen, die durch einen anormalen Haushalt des intrazellulären Calcium gekennzeichnet sind, Erkrankungen, bei denen der Calcium-Stoffwechsel beteiligt ist, wie Ischämie der Muskeln;
- zur Behandlung von Vitamin D-Mangel und weiteren Störungen der Homöostase von Mineralien im Plasma und in den Knochen, wie Rachitis, Osteomalazie, Osteoporose, insbesondere bei Frauen in den Wechseljahren, renale Osteodystrophie oder Störungen der Nebenschilddrüsenfunktion;
- zur Behandlung von Erkrankungen des cardiovasculären Systems, beispielsweise Arteriosklerose, Bluthochdruck sowie insulinunabhängiger Diabetes.

40 10. Pharmazeutische Zusammensetzung, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie in einem pharmazeutisch akzeptablen Träger mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 enthält.

45 11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Konzentration der Verbindung(en) nach einem der Ansprüche 1 bis 7 im Bereich von 0,0001 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, liegt.

50 12. Kosmetische Zusammensetzung, **dadurch gekennzeichnet, dass** sie in einem kosmetisch akzeptablen Träger mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 enthält.

55 13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Konzentration der Verbindung(en) im Bereich von 0,001 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, liegt.

14. Verwendung einer kosmetischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12 oder 13 für die Körperpflege oder Haarpflege.

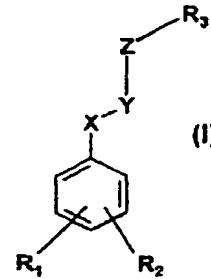
Claims

1. Compounds, characterized in that they correspond to the general formula (I) below:

5

10

15



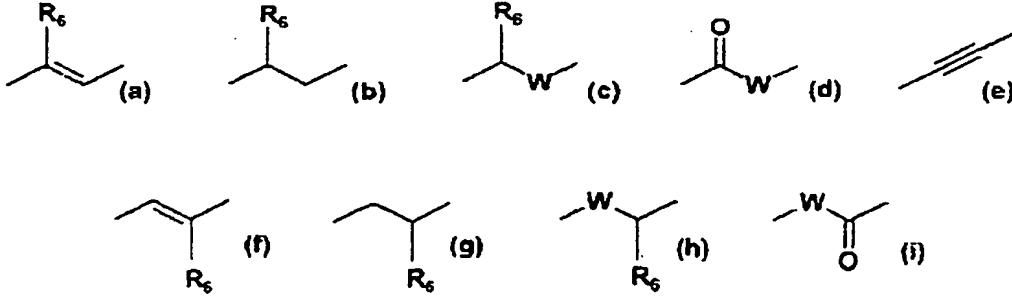
in which:

20

- R_1 represents a hydrogen atom, a CH_3 radical or a radical $-(CH_2)_s-OR_4$,
- R_2 represents a radical $-(CH_2)_t-OR_5$,
 s, t, R_4 and R_5 having the meanings given below,
- $X-Y$ represents a bonding group chosen from the bonding groups of formulae (a) to (i) below:

25

30



35

40

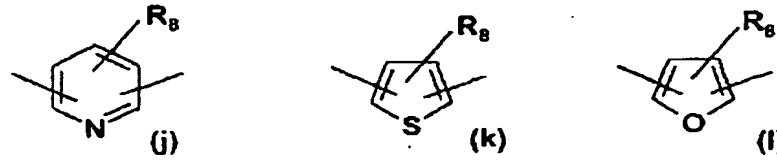
 R_6 and W having the meanings given below,

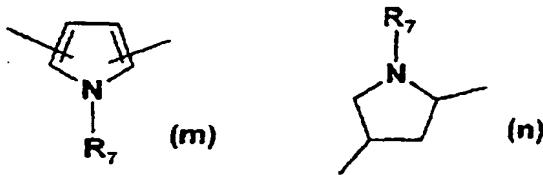
- Z represents a ring chosen from the rings of formulae (j) to (n) below:

45

50

55





5

10 R_7 and R_8 having the meanings given below, it being understood that when z represents the rings of formula (k), (l) or (m), then $X-Y$ cannot represent a bonding group of formula (c) or (d), it being understood that when Z represents a ring of formula (n), then $X-Y$ preferably represents a bonding group of formula (c) or (d),

15 - R_3 represents an alkyl chain containing from 4 to 8 carbon atoms substituted with one or more hydroxyl groups, it being possible for the hydroxyl groups to be protected in the form of acetoxy, methoxy or ethoxy, trimethylsiloxy, tert-butyldimethylsiloxy, tetrahydropyranloxy and optionally also:

20 - substituted with one or more lower alkyl or cycloalkyl groups and/or
 - substituted with one or more halogen atoms and/or
 - substituted with one or more CF_3 groups and/or
 - in which one or more carbon atoms of the chain are replaced with oxygen, sulphur or nitrogen atoms, it being possible for the nitrogen atoms to be optionally substituted with lower alkyl radicals and/or
 - in which one or more single bonds of the chain are replaced with one or more double and/or triple bonds,
 - R_3 being positioned on the ring para or meta to the bonding group $X-Y$,
 - s and t , which may be identical or different, being 1 or 2,
 - R_4 and R_5 , which may be identical or different, represent a hydrogen atom, an acetyl radical, a benzoyl radical, a trimethylsilyl radical, a tert-butyldimethylsilyl radical or a tetrahydropyranyl radical,
 - R_6 represents a hydrogen atom or a lower alkyl radical,
 - W represents an oxygen or sulphur atom or an $-NH-$ radical which can optionally be substituted with a lower alkyl radical,
 - R_7 represents a hydrogen atom or a lower alkyl radical,
 - R_8 represents a hydrogen atom, a lower alkyl radical or a halogen atom,

25

30

and the optical and geometrical isomers of the said compounds of formula (I), as well as the salts thereof.

35

2. Compounds according to Claim 1, **characterized in that** they are in the form of salts of an inorganic or organic acid, in particular hydrochloric acid, sulphuric acid, acetic acid, fumaric acid, hemisuccinic acid, maleic acid or mandelic acid.

40 3. Compounds according to either of Claims 1 and 2, **characterized in that** the lower alkyl radicals are chosen from methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl and hexyl radicals.

45 4. Compounds according to one of the preceding claims, **characterized in that** the cycloalkyl radical corresponds to a cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl radical.

50 5. Compounds according to one of the preceding claims, **characterized in that** the halogen atom corresponds to a fluorine, chlorine or bromine atom.

6. Compounds according to Claim 1, **characterized in that** they are taken, alone or as mixtures, from the group consisting of:

(E)-7-[5-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenoxy)methyl]-2-thienyl]-3-ethyloct-6-en-3-ol
(E)-7-[4-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenoxy)methyl]-2-thienyl]-3-ethyloct-6-en-3-ol
(E)-7-[2-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenoxy)methyl]-4-thienyl]-3-ethyloct-6-en-3-ol
(E)-7-[5-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenoxy)methyl]-3-pyridyl]-3-ethyloct-6-en-3-ol
(E)-7-[6-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenoxy)methyl]-2-pyridyl]-3-ethylnon-6-en-3-ol
(E)-7-[5-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenoxy)methyl]-2-thienyl]-3-ethylnon-6-en-3-ol
(4E,6E)-7-[5-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenoxy)methyl]-2-thienyl]-3-ethylnona-4,6-dien-3-ol

EP 1 235 824 B1

(3E,5E)-6-[5-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-2-thienyl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethylocta-3,5-dien-2-ol
(4E,6E)-7-[5-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-2-thienyl]-1,1,1,2,2-pentafluoro-3-pentafluoroethylinona-4,6-dien-3-ol
5 (E)-7-[5-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-3-thienyl]-3-ethyl-4,4-dimethylnon-6-en-3-ol
(E)-7-[5-(2-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenyl)ethyl)-2-thienyl]-3-ethylnon-6-en-3-ol
(4E,6E)-7-[5-[2-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenyl)ethyl]-2-thienyl]-3-ethylnona-4,6-dien-3-ol
(3E,5E)-6-[5-[2-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenyl)ethyl]-2-thienyl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethylocta-3,5-dien-2-ol
10 (4E,6E)-7-[5-[2-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenyl)ethyl]-2-thienyl]-1,1,1,2,2-pentafluoro-3-pentafluoroethylinona-4,6-dien-3-ol
(4E,6E)-7-[5-(3,4-bis-hydroxymethyl-benzylamino)-2-thienyl]-3-ethylnona-4,6-dien-3-ol
(4E,6E)-7-[5-[3,4-bis-hydroxymethyl-benzyl)methyl-amino]-2-thienyl]-3-ethylnona-4,6-dien-3-ol
15 (4E,6E)-7-[5-[3,4-bis-hydroxymethyl-benzyl)propyl-amino]-2-thienyl]-3-ethylnona-4,6-dien-3-ol
(E)-7-[4-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-2-thienyl]-3-ethylnon-6-en-3-ol
(4E,6E)-7-[4-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-2-thienyl]-3-ethylnona-4,6-dien-3-ol
(3E,5E)-6-[4-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-2-thienyl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethylocta-3,5-dien-2-ol
20 (E)-7-[4-[2-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenyl)ethyl]-2-thienyl]-3-ethylnon-6-en-3-ol
(4E,6E)-7-[4-[2-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenyl)ethyl]-2-thienyl]-3-ethylnona-4,6-dien-3-ol
(3E,5E)-6-[4-[2-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenyl)ethyl]-2-thienyl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethylocta-3,5-dien-2-ol
(E)-7-[5-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-3-thienyl]-3-ethylnon-6-en-3-ol
25 (4E,6E)-7-[5-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-3-thienyl]-3-ethylnona-4,6-dien-3-ol
(3E,5E)-6-[5-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenoxyethyl)-3-thienyl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethylocta-3,5-dien-2-ol
(E)-7-[5-[2-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenyl)ethyl]-3-thienyl]-3-ethylnon-6-en-3-ol
(4E,6E)-7-[5-[2-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenyl)ethyl]-3-thienyl]-3-ethylnona-4,6-dien-3-ol
30 (3E,5E)-6-[5-[2-(3,4-bis-hydroxymethyl-phenyl)ethyl]-3-thienyl]-1,1,1-trifluoro-2-trifluoromethylocta-3,5-dien-2-ol.

7. Compounds according to Claim 1, characterized in that they have at least one, and preferably all, of the following characteristics:

35 - R_1 represents a $-\text{CH}_3$ or $-(\text{CH}_2)_s\text{OH}$ radical,
- R_2 represents a radical $-(\text{CH}_2)_t\text{OH}$,
- X-Y represents a bonding group of formula (b), (c), (h) or (g),

40 R_3 is chosen from

40 - an alkyl or alkenyl chain of 4 to 8 carbon atoms substituted with at least one hydroxyl radical and at least one lower alkyl radical,
- or an alkyl or alkenyl chain of 4 to 8 carbon atoms substituted with at least one hydroxyl radical, at least one lower alkyl radical and at least one CF_3 radical.

45 8. Use of a compound according to any one of the preceding claims, for the manufacture of a medicinal product.

9. Use of a compound according to any one of Claims 1 to 7, for the manufacture of a medicinal product intended for the treatment:

50 - of dermatological complaints associated with a keratinization disorder which has a bearing on differentiation and on proliferation, such as simple acne, comedones, polymorphonuclear leukocytes, rosacea, nodulocystic acne, acne conglobata, senile acne and secondary acnes such as solar, medication-related or professional acne;
55 - of other types of keratinization disorder, such as ichthyosis, ichthyosiform states, Darier's disease, palmo-plantar keratoderma, leukoplasias and leukoplasiaform states, and cutaneous or mucous (buccal) lichen;
- of other dermatological complaints with an inflammatory and/or immunoallergic component, with or without cell proliferation disorder, and, in particular, all forms of psoriasis, whether this is cutaneous, mucous or ungual

EP 1 235 824 B1

psoriasis, and even psoriatic rheumatism, or alternatively cutaneous atopy, such as eczema or respiratory atopy or alternatively gingival hypertrophy;

- of dermal or epidermal proliferations, whether benign or malignant and whether they are of viral origin or otherwise, such as common warts, flat warts and verruciform epidermodysplasia, oral or florid papillomatoses, T lymphoma and proliferations which can be induced by ultraviolet radiation, in particular in the case of baso-cellular and spinocellular epithelioma, as well as any pre-cancerous skin lesions such as keratoacanthomas;
- of other dermatological disorders such as immune dermatitis such as lupus erythematosus, immune bullous and collagen diseases such as scleroderma;
- of dermatological or general complaints with an immunological component;
- of disorders of sebaceous function such as the hyperseborrhoea of acne or simple seborrhoea;
- of skin disorders due to exposure to UV radiation, ageing of the skin, whether it is light-induced or chronological ageing, or pigmentations and actinic keratoses, or any pathologies associated with chronological or actinic ageing;
- of cicatrization disorders or stretchmarks;
- of inflammatory complaints such as arthritis, of any complaint of viral origin on the skin or generally, such as Kaposi's syndrome;
- of ophthalmological disorders, in particular corneopathies;
- of cancerous or pre-cancerous states of cancers presenting or possibly being induced by vitamin D receptors, such as breast cancer, leukaemia, myelodysplastic syndromes and lymphomas, carcinomas of the Malpighian epithelial cells and gastrointestinal cancers, melanomas and osteosarcoma;
- of alopecia of various origins, in particular alopecia due to chemotherapy or radiation;
- of immune system complaints, such as autoimmune diseases, for instance type 1 diabetes mellitus, multiple sclerosis, lupus and lupus-type complaints, asthma, glomerulonephritis, selective dysfunctions of the immune system such as AIDS, or of immune rejection;
- of endocrine complaints;
- of complaints **characterized by** abnormal management of intracellular calcium, and of pathologies in which calcium metabolism is involved, such as muscular ischaemia;
- of vitamin D deficiencies and other mineral homeostasis complaints in plasma and bone, such as rickets, osteomalacia, osteoporosis, in particular in the case of menopausal women, renal osteodystrophy and parathyroid function disorders;
- of complaints of the cardiovascular system such as arteriosclerosis or hypertension, as well as non-insulin-dependent diabetes.

35 10. Pharmaceutical composition, **characterized in that** it comprises, in a pharmaceutically acceptable support, at least one of the compounds as defined in any one of Claims 1 to 7.

11. Composition according to Claim 10, **characterized in that** the concentration of compound(s) according to one of Claims 1 to 7 is between 0.0001% and 5% by weight relative to the total weight of the composition.

40 12. Cosmetic composition, **characterized in that** it comprises, in a cosmetically acceptable support, at least one of the compounds as defined in any one of Claims 1 to 7.

13. Composition according to Claim 12, **characterized in that** the concentration of compound(s) is between 0.001% and 3% by weight relative to the total weight of the composition.

45 14. Use of a cosmetic composition as defined in either of Claims 12 and 13, for body or hair hygiene.

50

55

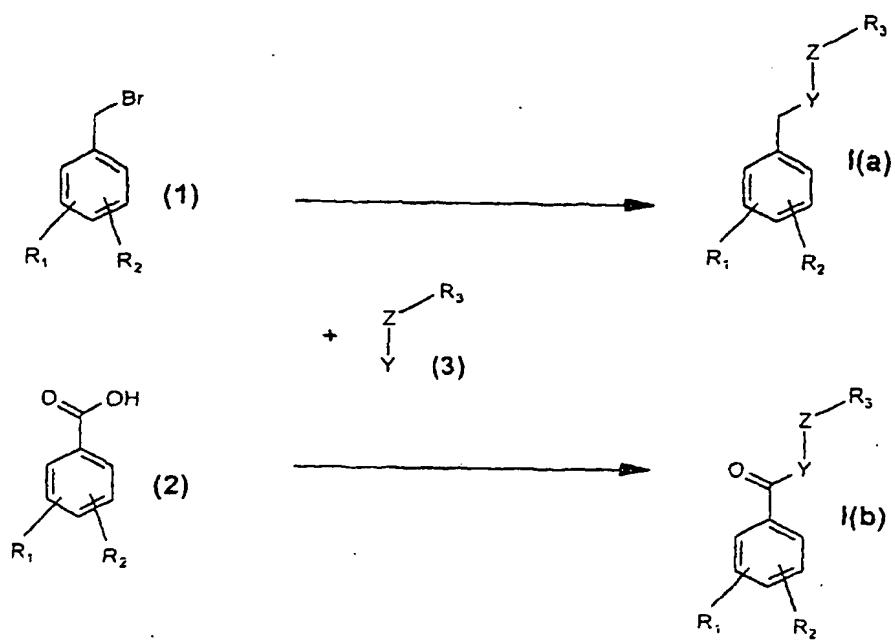


FIGURE 1

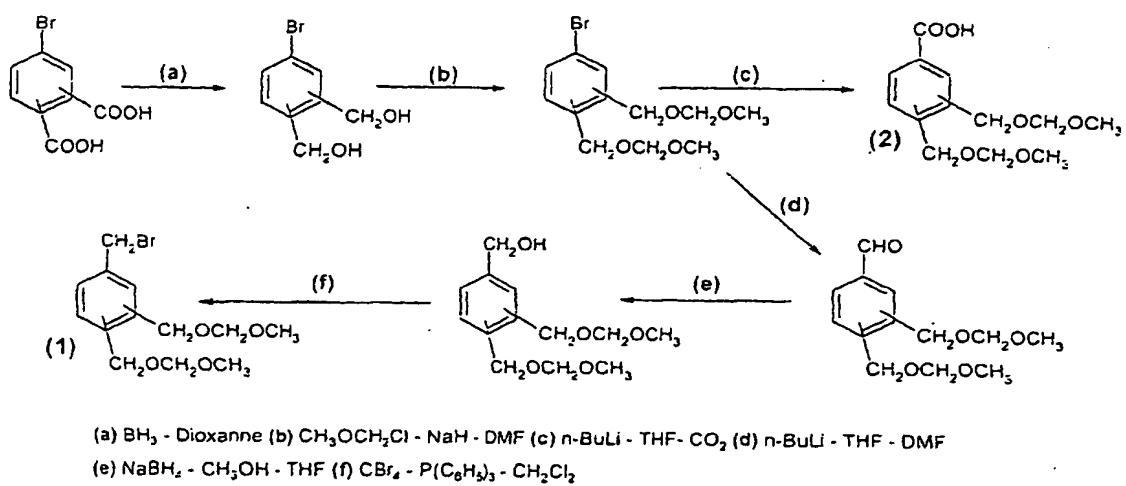


FIGURE 2

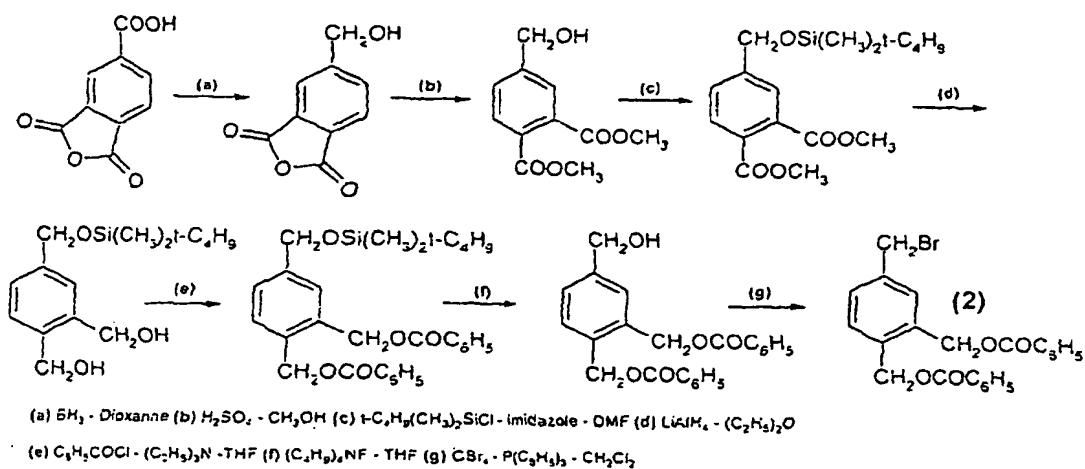


FIGURE 3

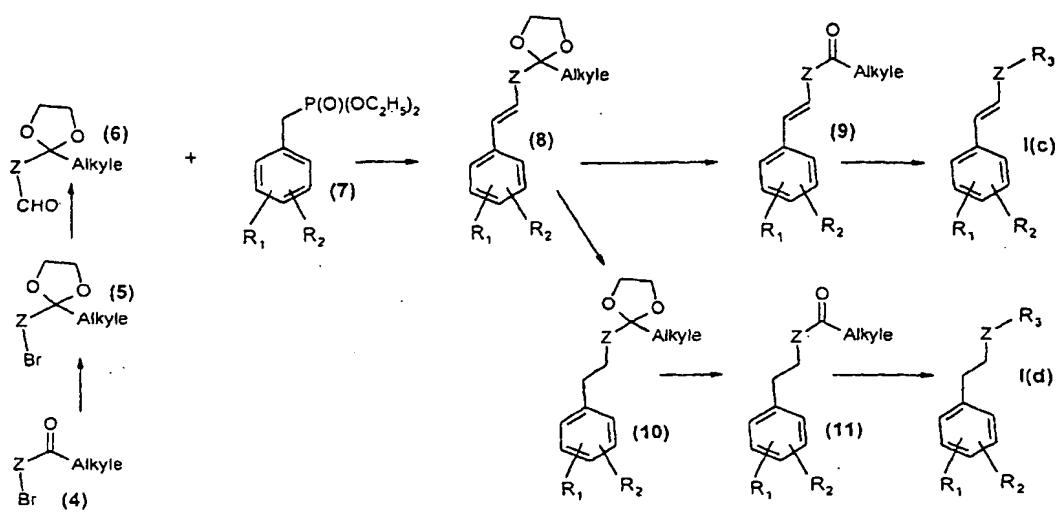
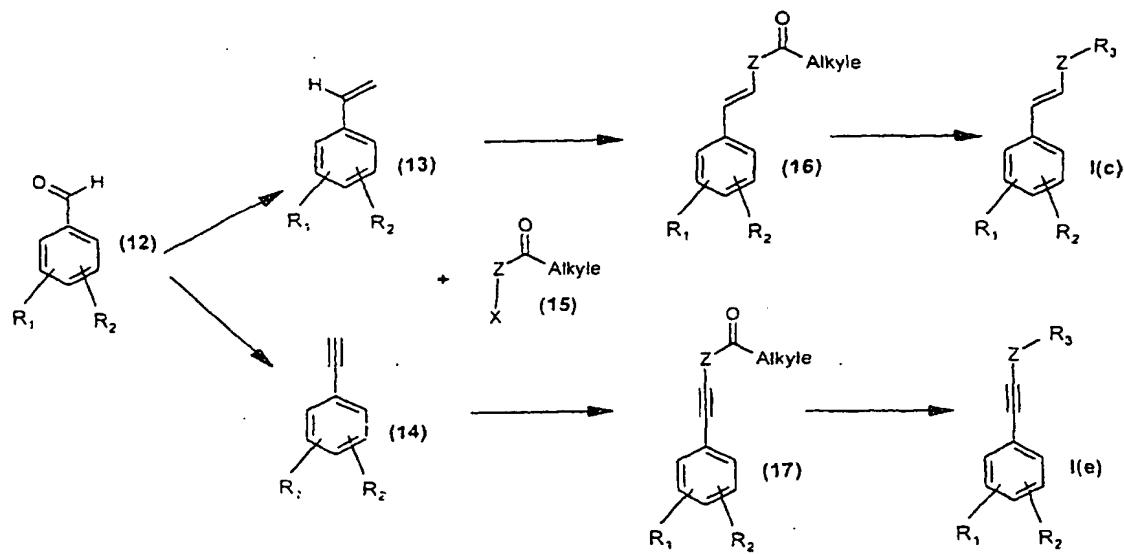


FIGURE 4

FIGURE 5

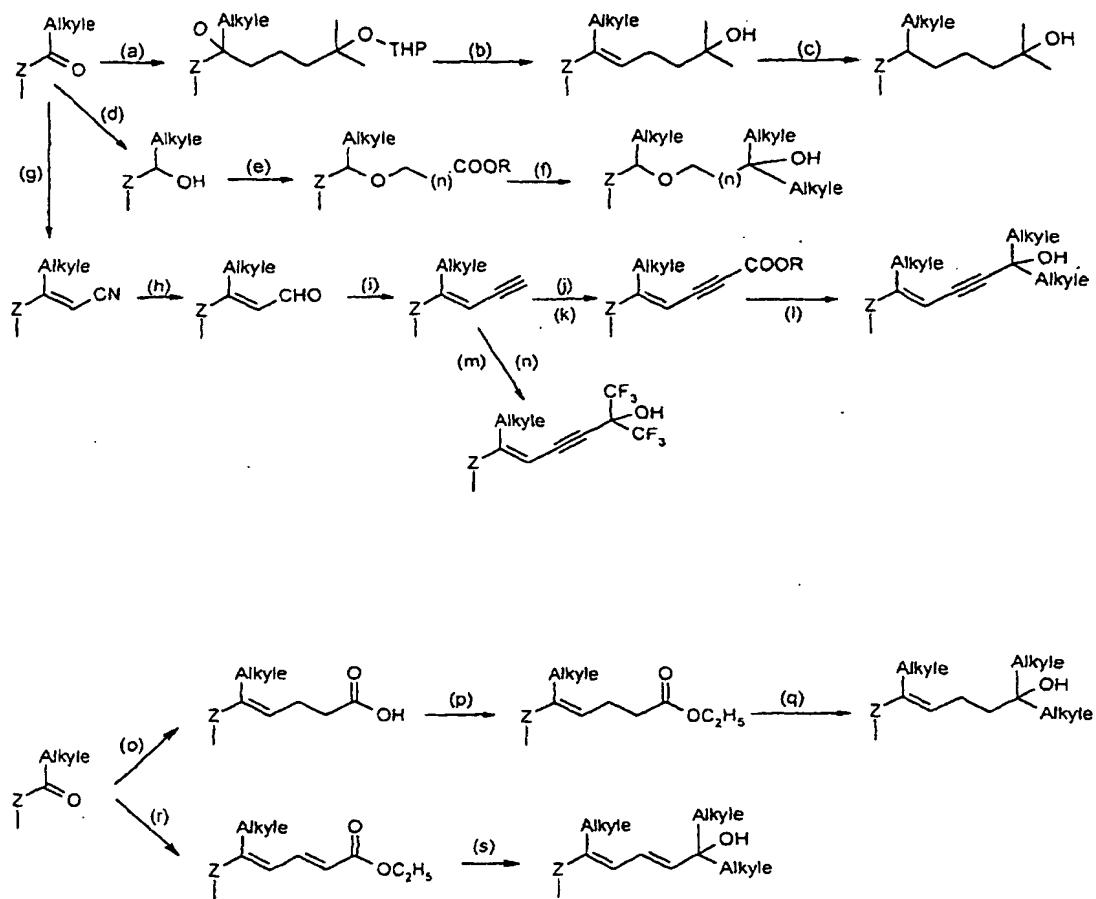


FIGURE 6